第五章　细胞质基质和内膜系统

第五章　细胞质基质与内膜系统……74

第一节　细胞质基质及其功能……75

一、细胞质基质的涵义……75

二、细胞质基质的功能……76

第二节　细胞内膜系统及其功能……78

一、内质网的结构与功能……78

二、高尔基体的形态结构与功能……86

三、溶酶体的结构与功能……92

思考题……99

参考文献……99

5/16.细胞质基质和内膜系统

细胞内被膜分隔为 3 类结构：**细胞质基质、内膜系统**和**其他由膜所包被的细胞器**

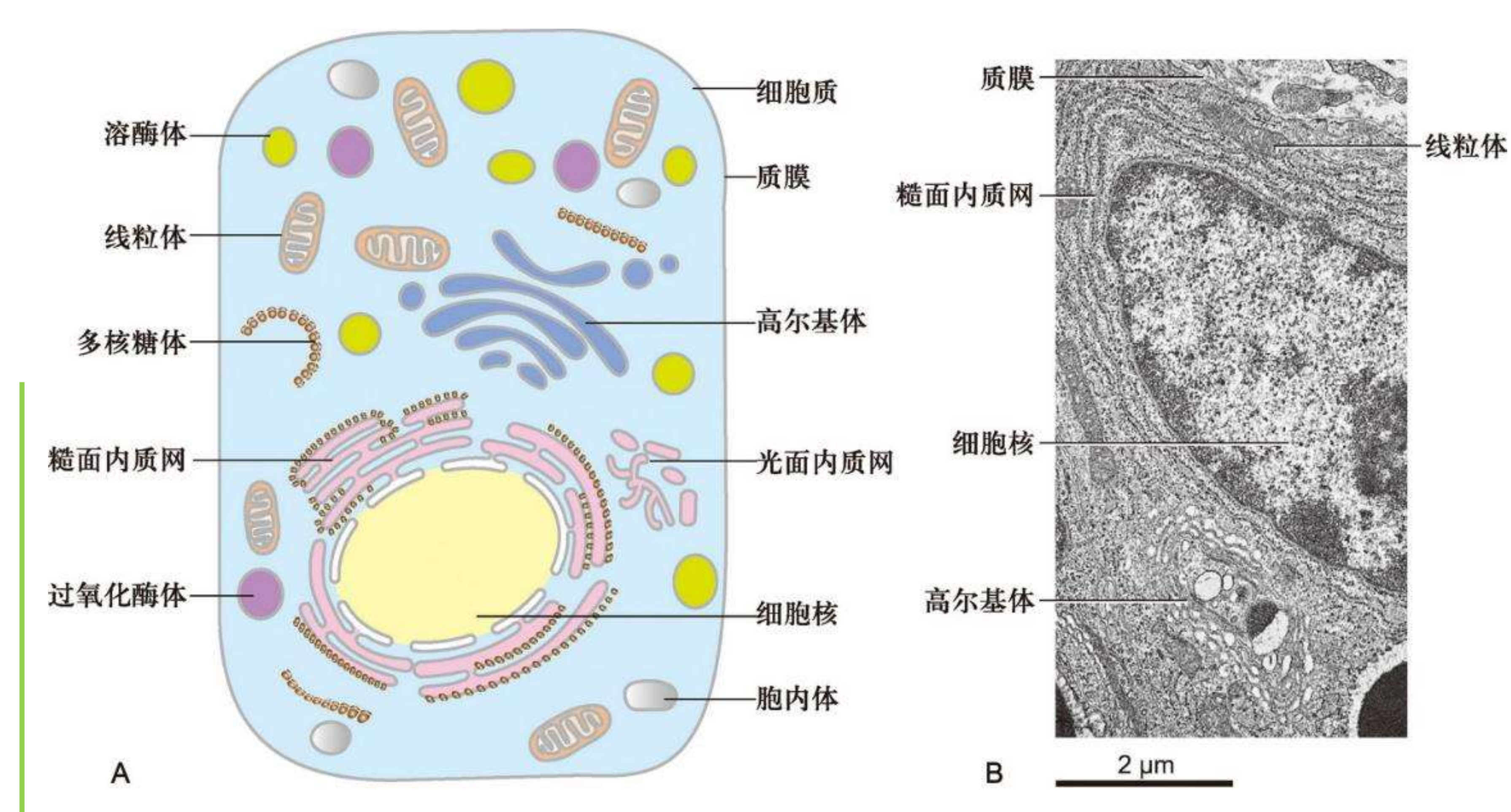


图5-1 A. 真核细胞内典型区室化特征示意图；
B. 小鼠回肠Paneth细胞超微结构的一部分

细胞内膜系统：
指在结构、功能乃至发生上相互关联、由单层膜包被的细胞器或细胞结构。主要包括内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体和分泌泡等。

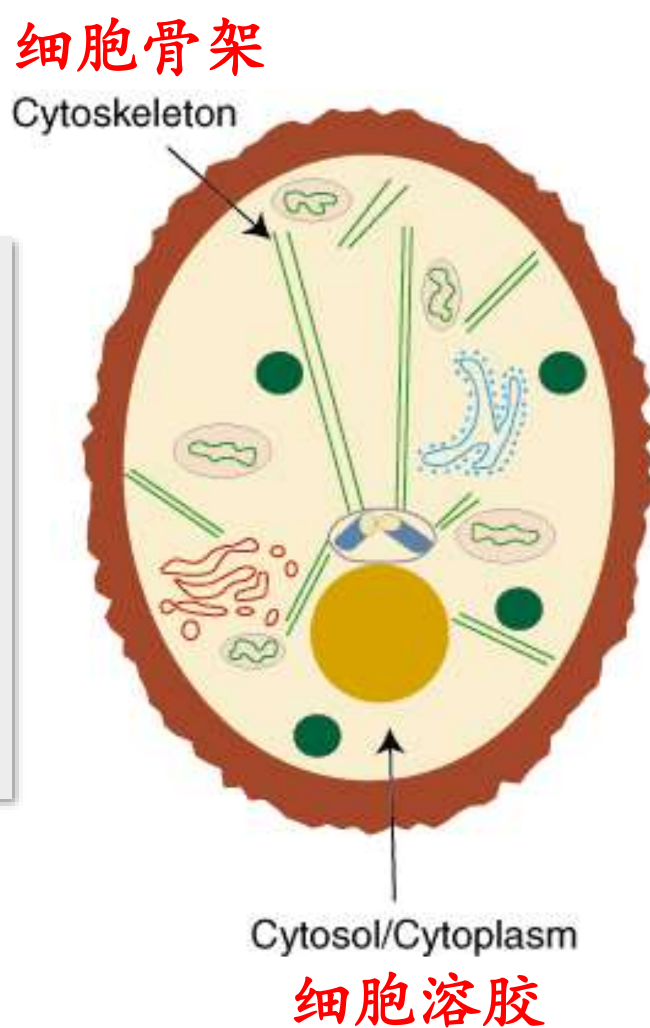
5.1 细胞质基质及其功能

5.1.1 细胞质基质的涵义

1.定义

在真核细胞中，**除去可分辨的细胞器以外的胶状物质**称为细胞质基质(cytoplasmic matrix)，也称为胞质溶胶，透明质或细胞液(细胞膜内、细胞核外，除可分辨的细胞器的细胞内空间)

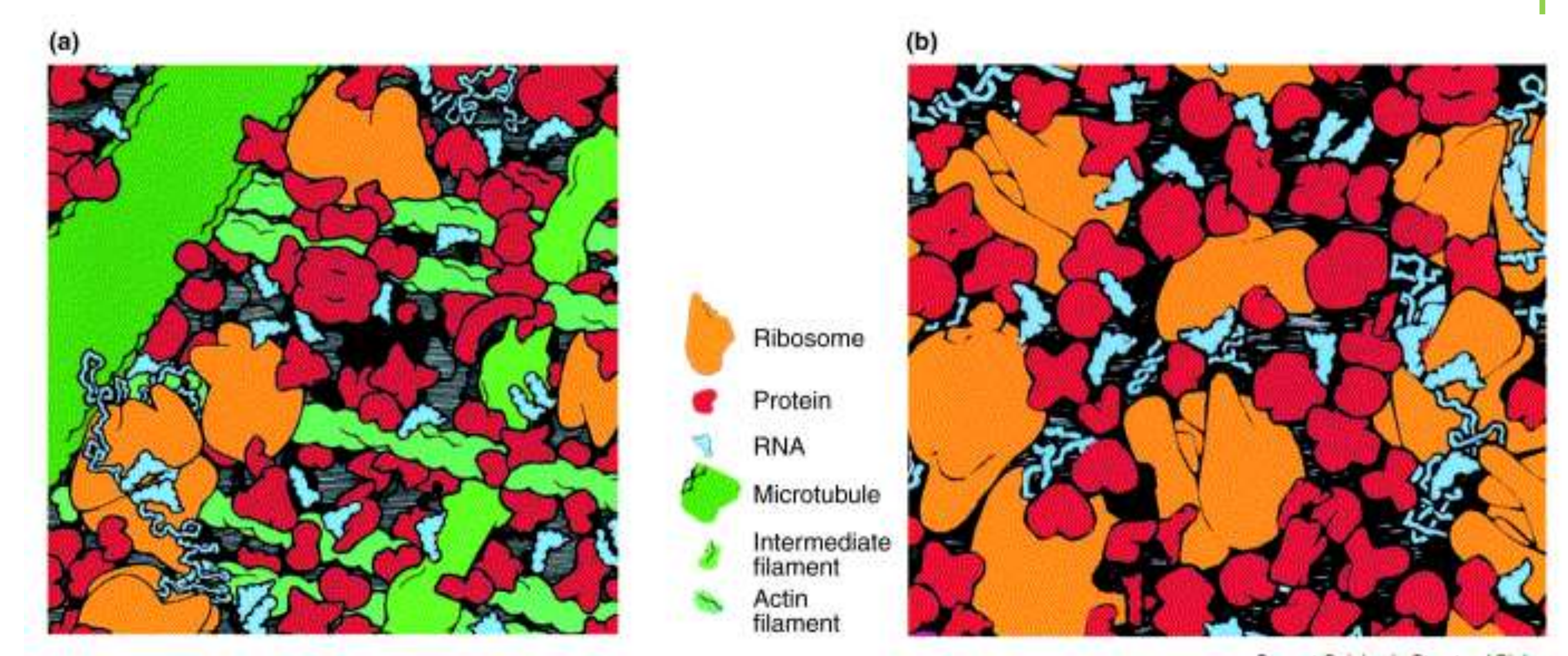
细胞质：胞浆(细胞膜内、细胞核外的细胞内空间)



2.成分

- **水, 离子, 可溶性蛋白为主的大分子(**中间代谢有关的酶类、细胞骨架结构)
- 细胞质基质是一个**高度有序且动态平衡**的结构体系，**细胞质骨架纤维**贯穿其中，起重要的组织作用

大分子拥挤
(Macromolecular crowding)



真核细胞(a)和大肠杆菌(b)中大分子拥挤状态

5.1.2 细胞质基质的功能

1. 许多中间代谢过程都发生在细胞质基质中
   - 如糖酵解过程、磷酸戊糖途径、糖醛酸途径、糖原的合成与部分分解过程
   - **蛋白质合成和脂肪酸合成的场所**
2. 与细胞质骨架相关的功能
   - 与维持细胞形态、运动、胞内物质运输及能量传递等过程相关
   - 细胞结构体系的组织者，为细胞质基质中其他成分和细胞器提供锚定位点
3. **细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等**

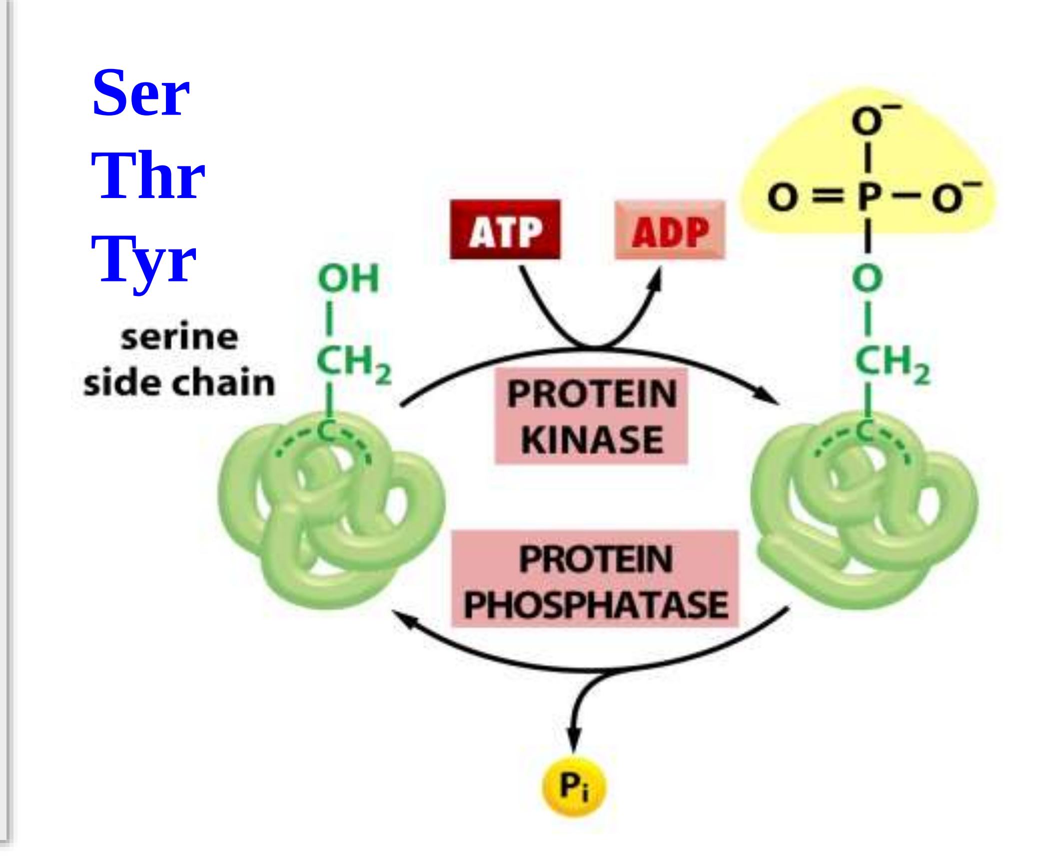
5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（1）蛋白质的修饰

①辅酶或辅基与酶的结合：在无数酶促氧化-还原反应中，细胞内的辅酶将能量以质子的形式在酶之间传递。

②磷酸化与去磷酸化：分别由**蛋白激酶和磷酸酶**催化，调节多种蛋白质生物活性；调节信号调控级联反应和基因转录活性，进而影响细胞代谢。可被磷酸化的蛋白质氨基酸残基主要包括酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸。



5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（1）蛋白质的修饰

③糖基化： 蛋白质糖基化主要发生在内质网和高尔基体中，在哺乳动物的细胞质基质中发生的糖基化主要是把**N-乙酰葡糖胺**加到蛋白质的丝氨酸残基的羟基上。

④甲基化修饰： 很多细胞骨架蛋白其N端发生甲基化修饰，以防止被细胞内的蛋白水解酶识别而降解，从而使蛋白质在细胞中维持较长的寿命。越来越多的证据表明组蛋白甲基化功能异常与肿瘤的发生发展密切相关。

5.1.2 细胞质基质的功能

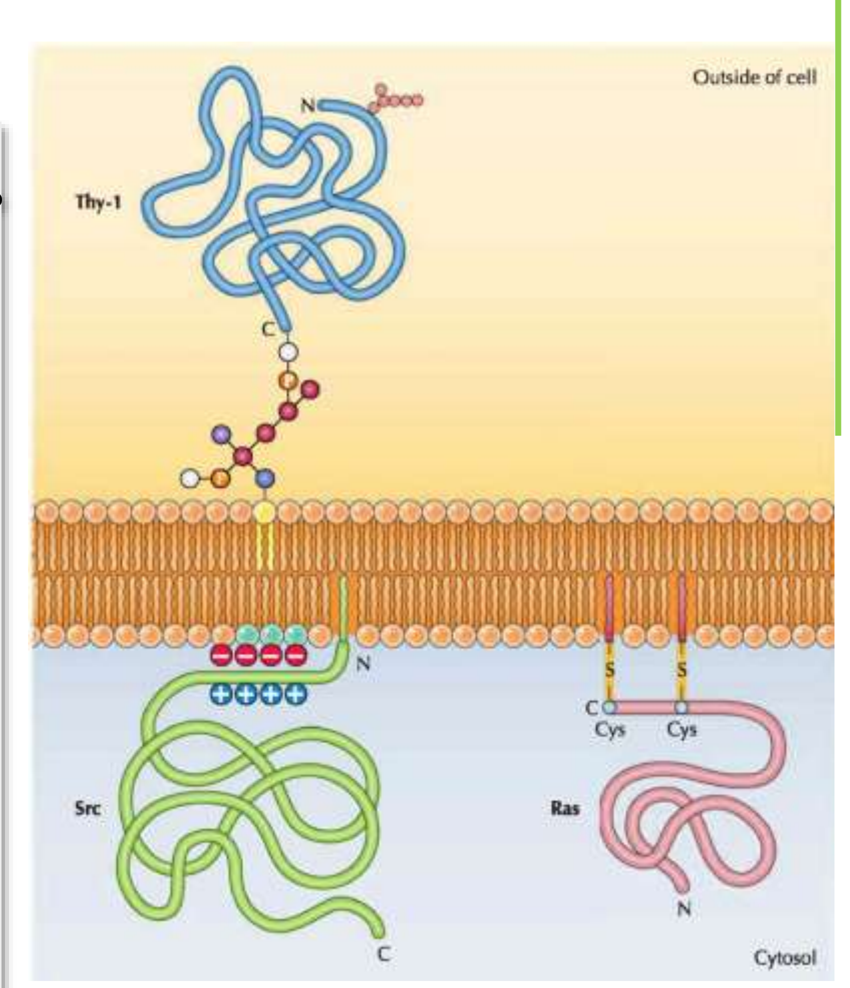
3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（1）蛋白质的修饰

⑤酰基化： 在通过内质网和高尔基体的转运过程中发生。

1)由不同的酶催化软脂酸链共价连接到某些跨膜蛋白暴露在细胞质基质侧的结构域上；

2)发生在诸如**Src基因**和**Ras基因**这类癌基因的表达产物上，催化这一反应的酶可识别蛋白中的信号序列，将脂肪酸链共价地结合到蛋白质特定的位点上。如Src基因编码的酪氨酸蛋白激酶，与豆蔻酸共价结合后，靠豆蔻酸链结合到细胞质膜上，这一修饰是Src基因导致细胞转化所必需的。



3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

- 细胞质基质中的蛋白质，大部分寿命较长，其生物活性可维持几天甚至数月。
- 但也有一些寿命很短，合成后几分钟就降解了，其中包括在某些代谢途径中，催化限速反应步骤的酶和Fos 等癌基因的产物。只要通过改变它们的合成速度，就可以控制其浓度，从而发挥调节 代谢途径或细胞生长与分裂的作用。

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

- 决定蛋白质寿命的信号存在于蛋白质N端第一个氨基酸残基；
- 若N端的第一个氨基酸是Met(甲硫氨酸)、Ser（丝氨酸)、Thr（苏氨酸)、Ala (丙氨酸)、Val (缬 氨酸)、Cys (半胱氨酸)、Gly (甘氨酸)或Pro (脯氨酸)，则蛋白质往往是稳定的；如是其他氨基酸，则往往是不稳定的；
- 在真核细胞每种蛋白质起始合成时，N端的第一个氨基酸都是甲硫氨酸（细菌中为甲酰甲硫氨酸），但合成后不久便被特异的氨基肽酶水解除去，然后由氨酰tRNA蛋白转移酶把一个信号氨基酸加到某些蛋白质的N端，最终在蛋白质的N 端留下一个稳定或不稳定的氨基酸残基。

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

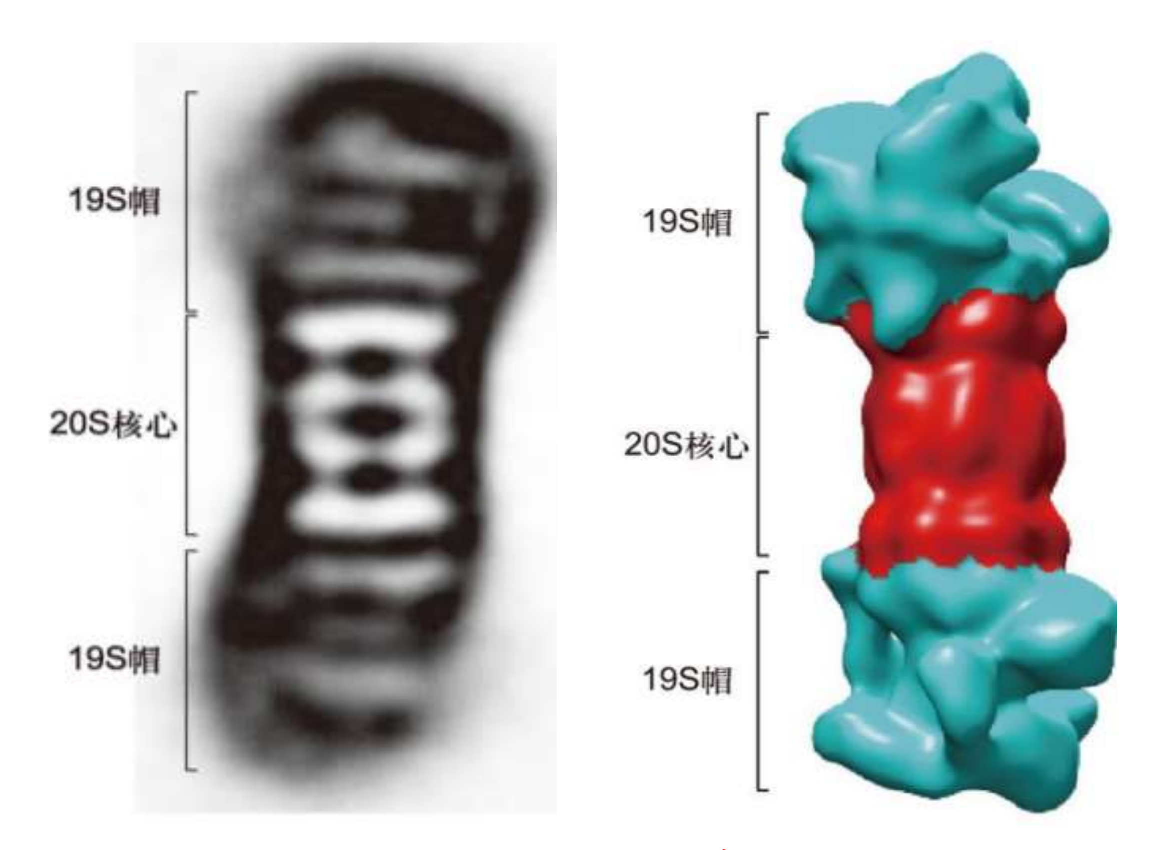
（2）控制蛋白质的寿命

- 在真核细胞的细胞质基质中，有一种识别并降解错误折叠或不稳定蛋白质的机制，即依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径(2004年诺贝尔化学奖)
- 被戏称是“细胞给予需要损毁的蛋白质一个化学的死亡之吻”
- 泛素化和蛋白酶体所介导的蛋白质降解途径具有多种生物学功能：包括蛋白质质量监控、影响细胞代谢、信号转导和受体调整、免疫反应、细胞周期调控、转录调节和DNA修复等。

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命



大鼠蛋白酶体

左：负染电镜　　右：冷冻电子断层扫描

依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径

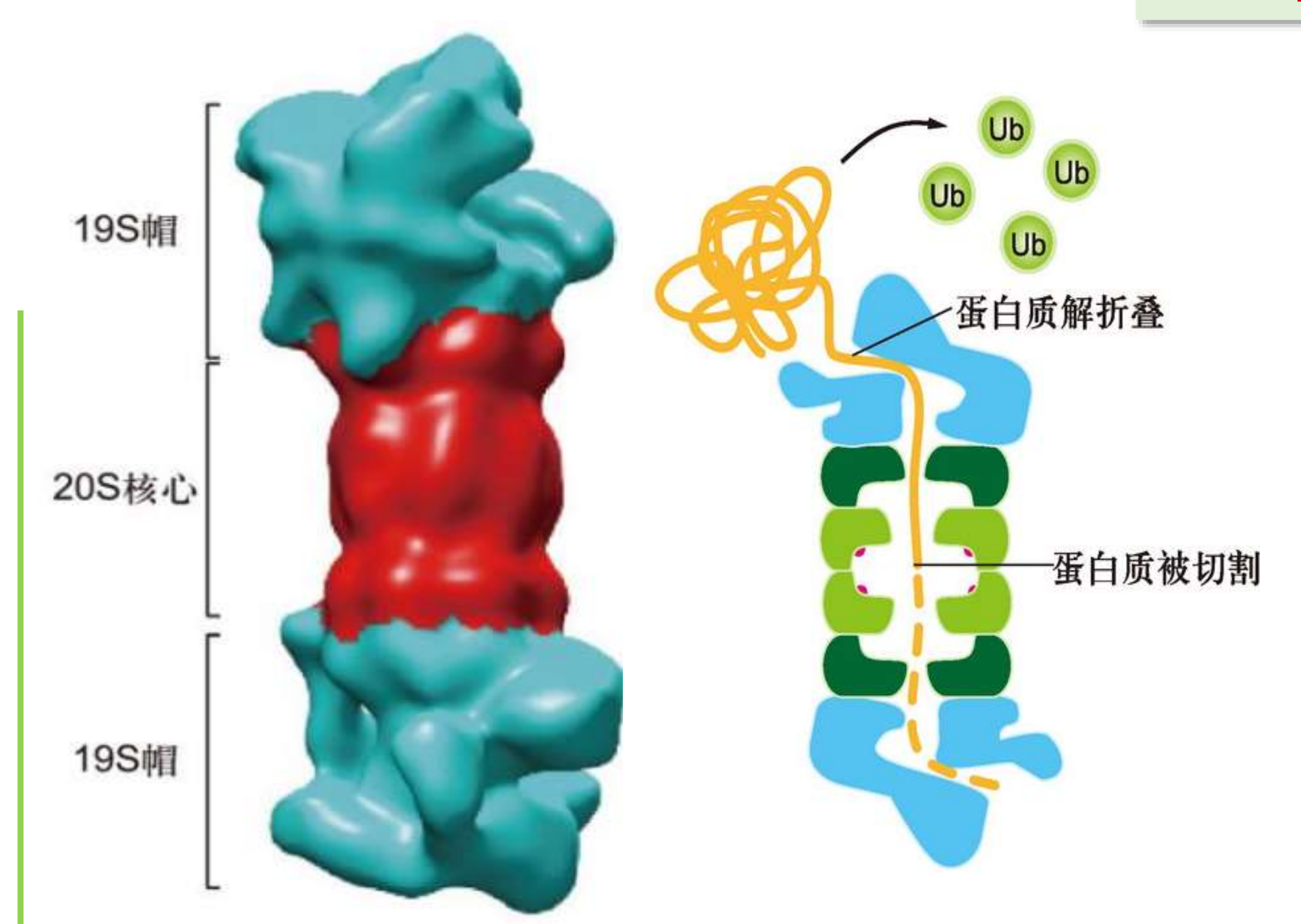
- **蛋白酶体：** 细胞内降解蛋白质的大分子复合体，富含**ATP依赖的蛋白酶活性**，最主要的是**26S蛋白酶体**
- **26S蛋白酶体：20S催化亚基+19S调节亚基**
- **功能：** 细胞内蛋白质破碎机

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

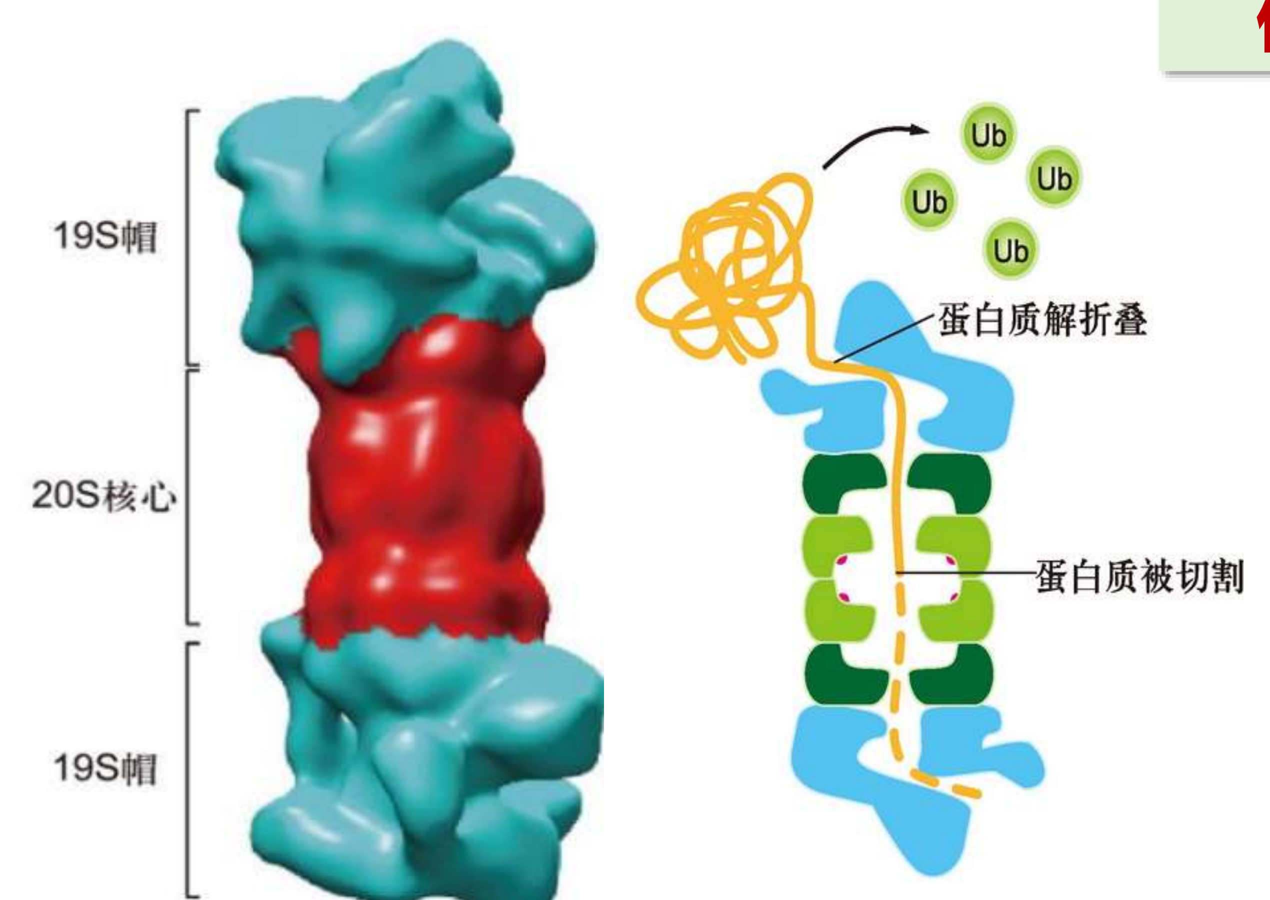
依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径



- **19S调节亚基：**
  - 识别泛素化底物蛋白、切除泛素修饰、使蛋白去折叠
  - 与20S催化核心接触的亚基具有**ATP酶活性**，利用水解ATP的能量使蛋白去折叠，进一步传递至20S催化核心，这也是整个蛋白酶体水解过程中唯一的耗能步骤。

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命



依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径

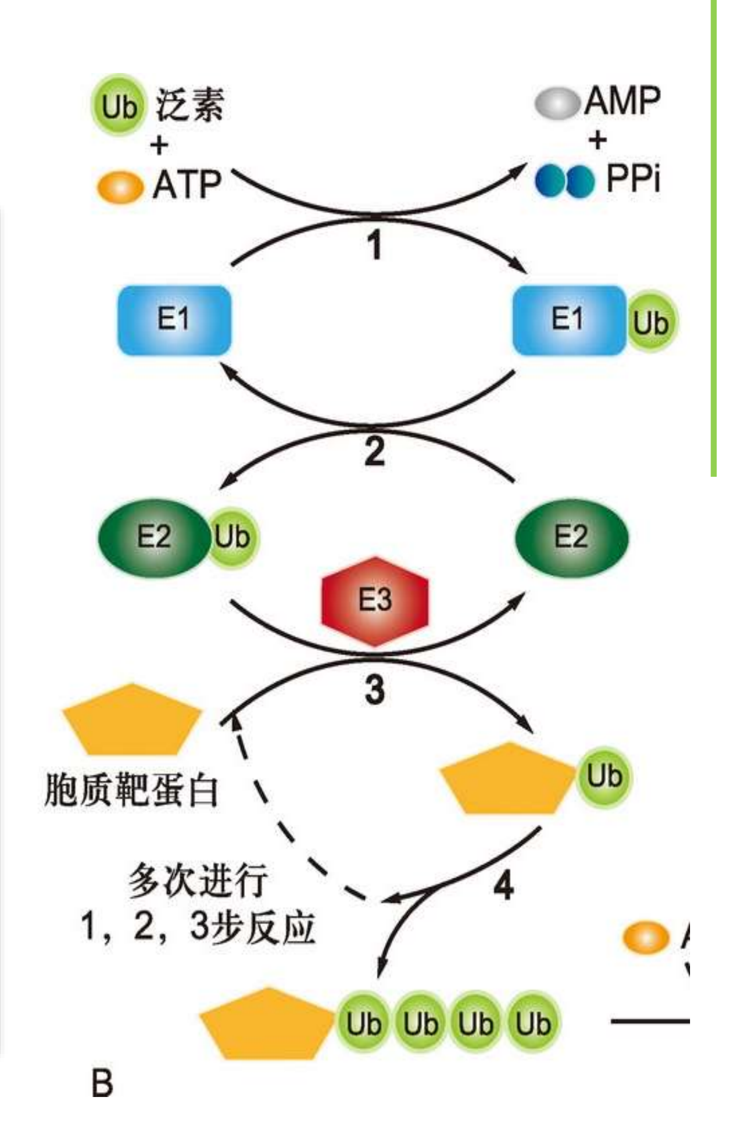
- **20S催化亚基：**
  - 28种亚基构成
  - α、β两类蛋白以α-β-β-α排列形成四层中空环状结构，α环构成骨架结构
  - **β环具有蛋白酶活性**

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径

- **泛素：**76个氨基酸残基组成，具有**热稳定性**，普遍存在于真核细胞中，**高度保守。**人和酵母细胞的泛素分子的相似度高达96%，由于广泛存在且序列高度保守，故名泛素。
- 在蛋白质的泛素化修饰过程中，泛素分子共价结合到靶蛋白质的赖氨酸残基上。**蛋白质泛素化需要多酶复合体：**
  - E1：泛素**活化**酶
  - E2：泛素**结合**酶（泛素载体蛋白）
  - E3：泛素**连接**酶



3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径

过程：

①**泛素活化酶(E1)**通过形成**酰基-腺苷酸**中介物使泛素分子**C端**被激活，反应**需要ATP**

②转移活化的泛素分子与**泛素结合酶(E2)**的**Cys（半胱氨酸）**残基结合

③**泛素连接酶(E3)**催化E2携带的泛素的**羧基**和靶蛋白**Lys（赖氨酸）**侧链的**氨基**形成**异肽键**(isopeptide bond)

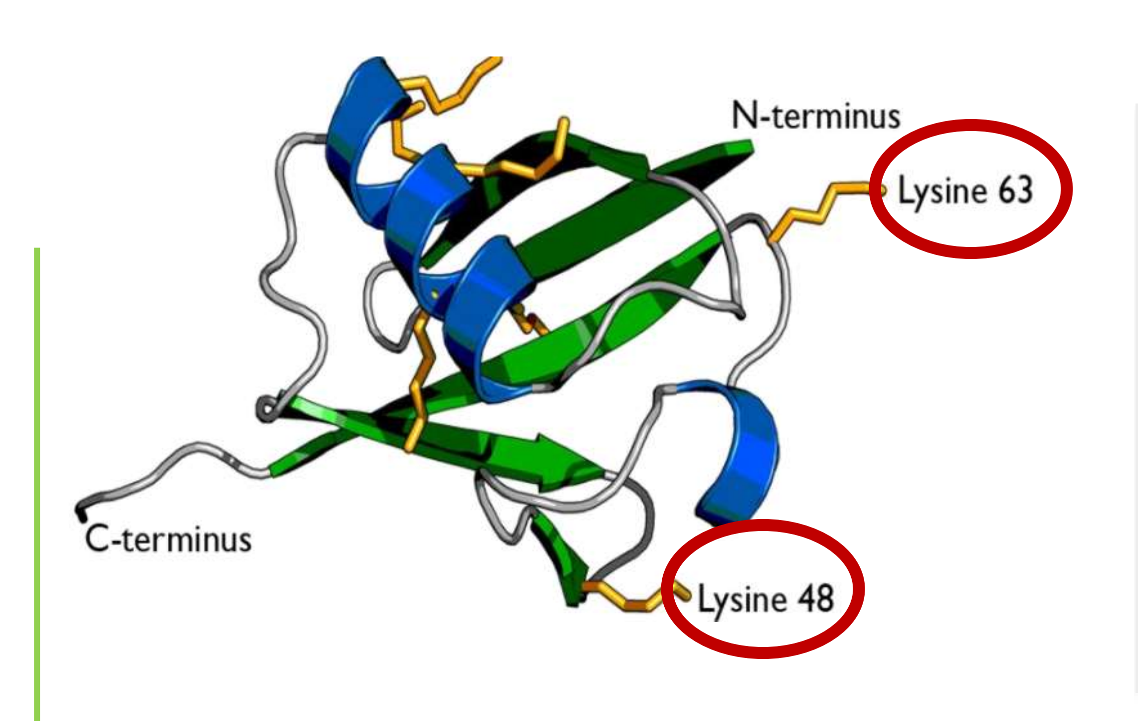
④重复：使靶蛋白上有多个泛素

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径



结果：

① **寡泛素链**被修饰位点为**Lys48**→泛素化靶蛋白被蛋白酶体19S调节亚基识别并去折叠，转至20S催化核心内**降解**

② 寡泛素链被修饰位点为**Lys63**→靶蛋白**分选途径**或**活性**改变（活化或失活）

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（2）控制蛋白质的寿命

依赖于泛素和蛋白酶体的降解途径

◆ **生物学功能**

由泛素控制的蛋白质降解具有重要的生理意义，它不仅能够清除错误折叠和需要进行存量调控的蛋白质，还对细胞周期调控、DNA修复、细胞生长、免疫功能等都有重要的调控作用。

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（3）帮助变性或错误折叠的蛋白质正确折叠

◆ **热激蛋白**(Heat shock protein，HSP)：热激蛋白是一类演化上**高度保守**的蛋白质家族，在人类、果蝇和植物中发现的HSP 都有相似的序列和功能，特别值得注意的是它们**作为分子伴侣** (molecular chaperone) 而发挥多种作用，如**协助细胞内蛋白质合成、分选、折叠与装配**。

- **分子伴侣:** 细胞中的某些蛋白分子可识别正在合成的多肽或部分折叠的多肽并与多肽某些部位结合，帮助多肽转运、折叠或装配，**本身并不参与最终产物的形成。**
- 多数是**组成型**表达和执行多种基本功能，有些是细胞在**胁迫**条件下高水平表达，以维持细胞稳态。

5.1.2 细胞质基质的功能

3.细胞质基质中蛋白质的翻译后修饰、选择性降解等

（3）帮助变性或错误折叠的蛋白质正确折叠

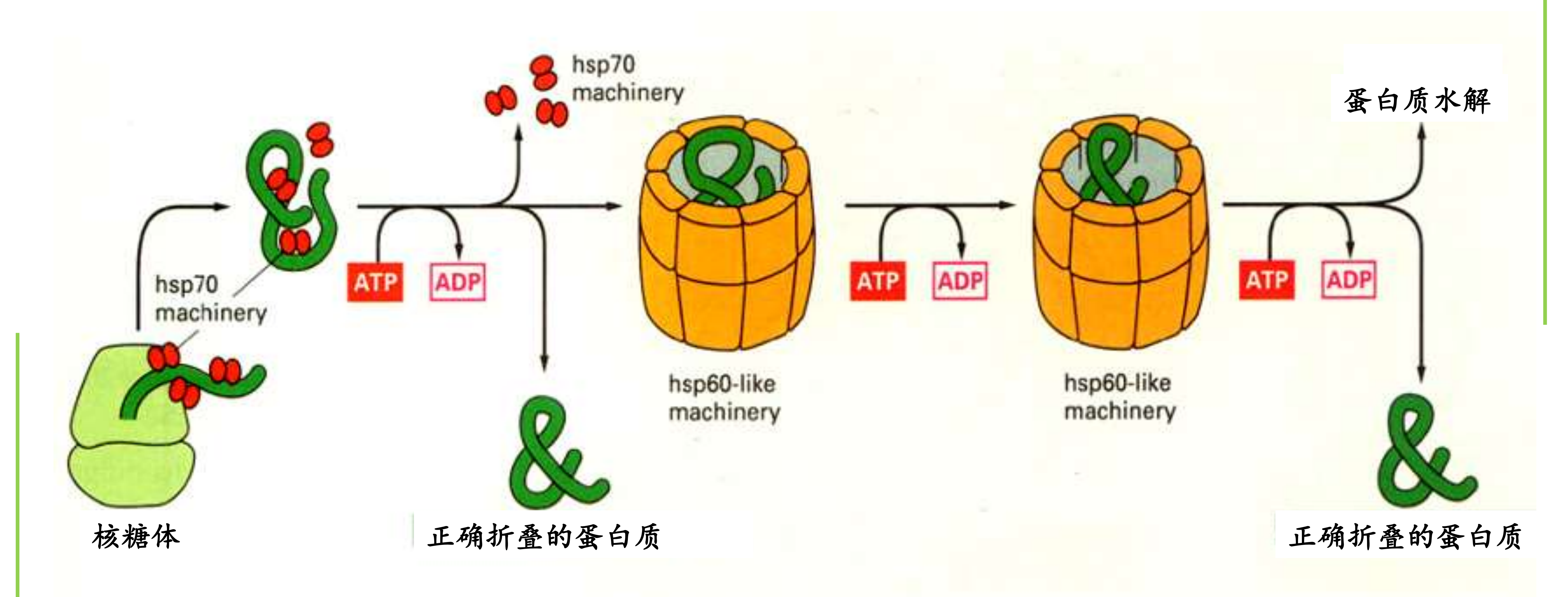
- 根据**分子量大小、结构和功能**分几个家族：

  Hsp100/90/70/60和新近发现的**小分子HSP**家族

- 有证据表明，在正常细胞中，热激蛋白选择性地与畸形蛋白质结合形成聚合物，利用水解ATP释放的能量使聚集的蛋白质溶解，并进一步折叠成正确构象的蛋白质。

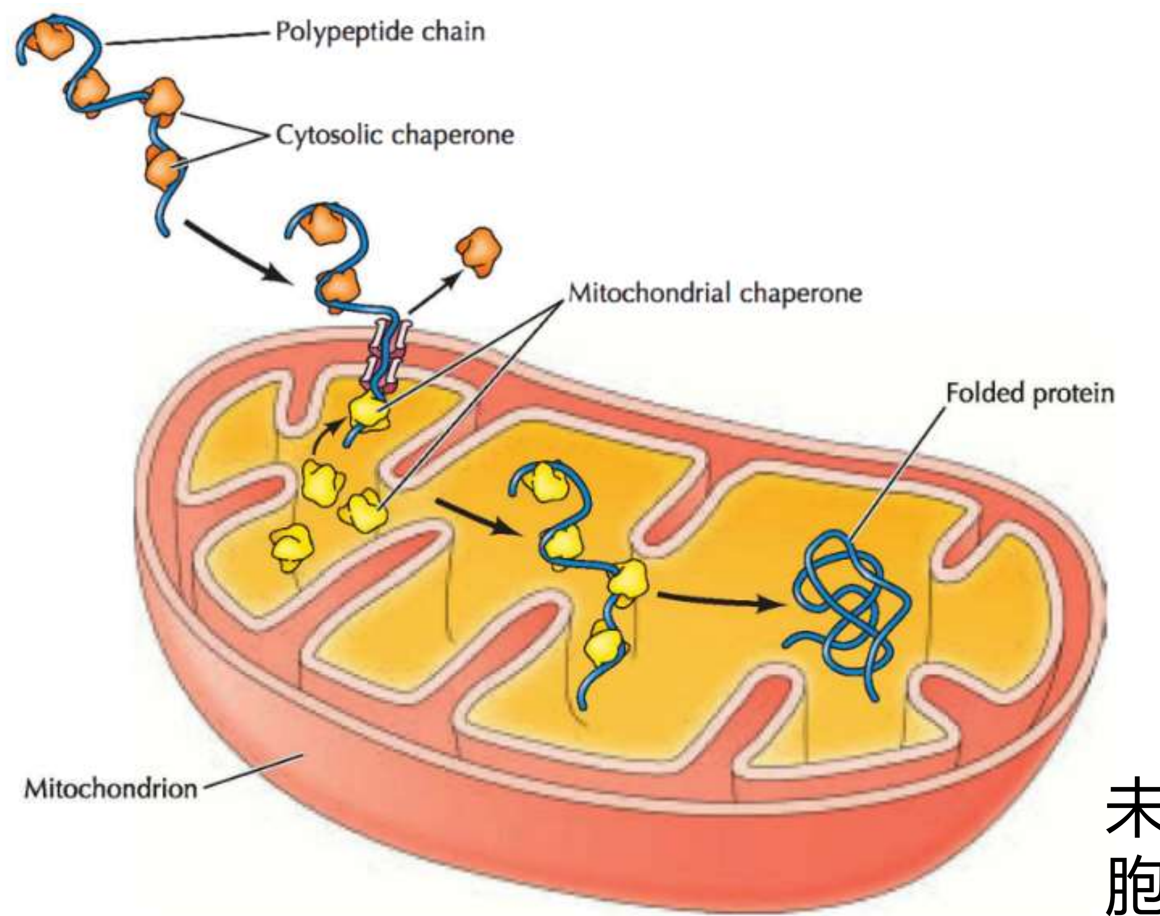
- 有的基因在正常条件下表达，有些则在温度增高或其他胁迫条件下大量表达，以保护细胞，减少异常环境的损伤。

（3）帮助变性或错误折叠的蛋白质正确折叠



伴侣结合：至新生多肽链的氨基（N）末端部分，使其以未折叠的构型稳定，直到多肽的合成完成。然后，完成的蛋白质从核糖体中释放出来，并能够折叠成正确的三维构象。

（3）帮助变性或错误折叠的蛋白质正确折叠



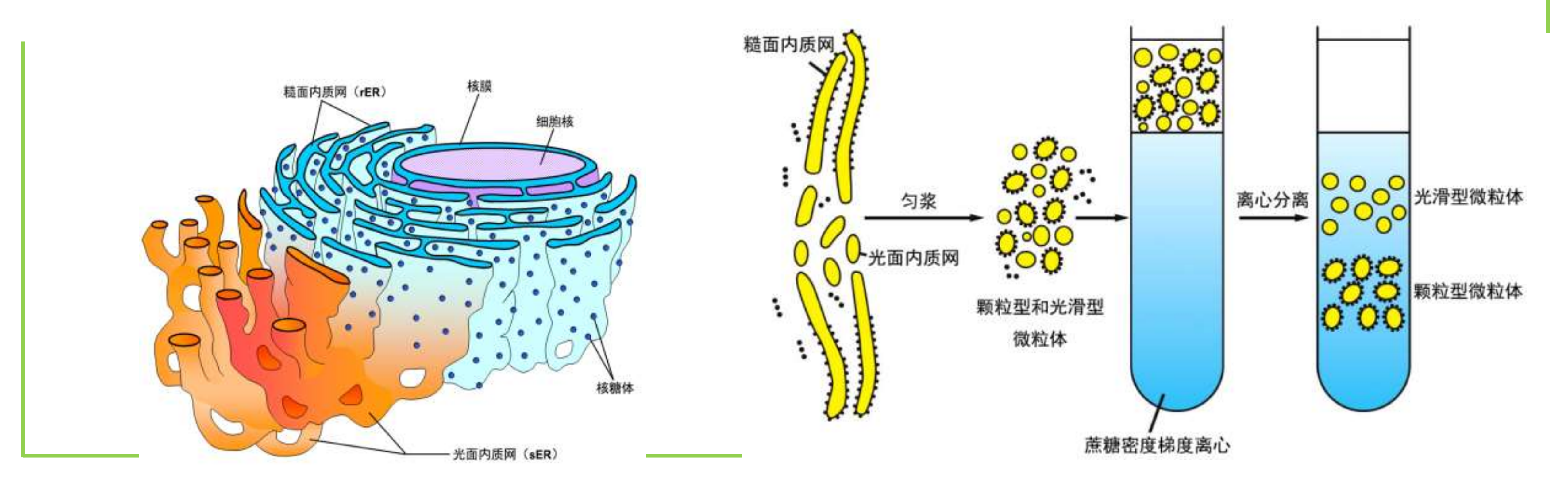
未折叠多肽从胞质溶胶运输到线粒体。
胞质伴侣稳定未折叠的构型，线粒体伴侣促进细胞器内多肽链的运输和随后的折叠。

5.2 细胞内膜系统及其功能

5.2.1 内质网的结构与功能

- **内质网（ER）**是真核细胞中最普遍、且形态多变、适应性最强的细胞器之一。由封闭的管状或扁平囊状膜系统及其包被的腔所形成互相连通的三维网络结构。

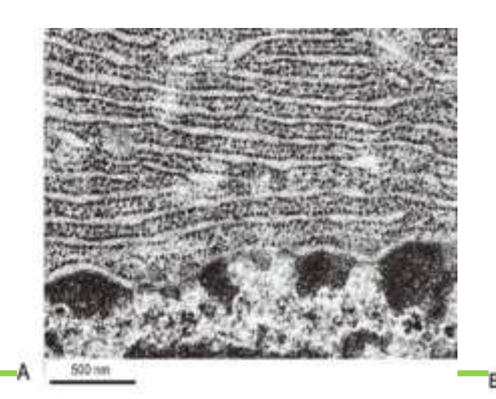
- **微粒体（microsome）**是在细胞匀浆和超速离心过程中，由破碎的内质网形成的近似球形的囊泡结构，它包含内质网膜与核糖体两种基本组分

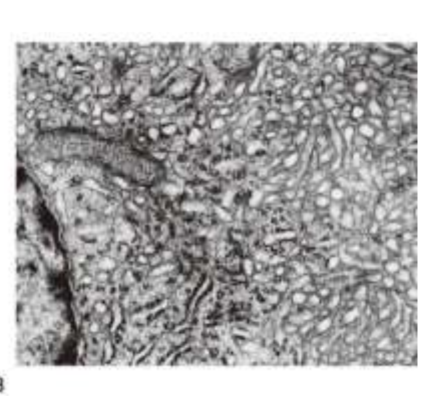


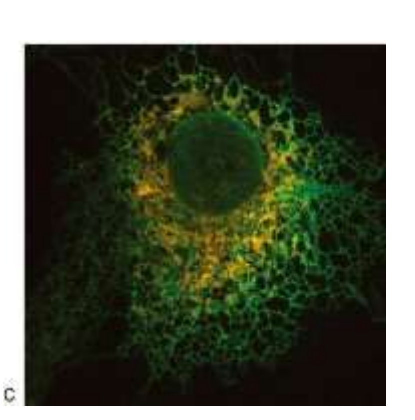
5.2.1 内质网的结构与功能

（1）内质网的两种基本类型

- 内质网是真核细胞中最大的膜性细胞器，包括**核膜**（将在细胞核部分介绍）和延伸到细胞质内的**外周内质网(peripheral ER)**。
- 其中外周内质网根据形态的不同，又分为**片层状内质网**和**管状内质网**。
  - **①片层状内质网（rough endoplasmic reticulum，rER）**：是内质网与核糖体共同形成的结构；主要功能是合成分泌性蛋白和多种膜蛋白；膜上有一种称为移位子的蛋白复合体，rER上新合成的多肽经此通道向ER腔内转移。
  - **②管状内质网（smooth endoplasmic reticulum，sER）**：表面没有附着核糖体；脂类合成的重要场所。







5.2.1 内质网的结构与功能

(3)内质网的功能

②光面内质网与脂质的合成

- 内质网合成细胞所需包括磷脂和胆固醇在内的几乎全部膜脂，其中最主要的磷脂是磷脂酰胆碱（卵磷脂）

- 合成磷脂所需要的3 种酶活性部位都定位在内质网膜的**细胞质基质侧**

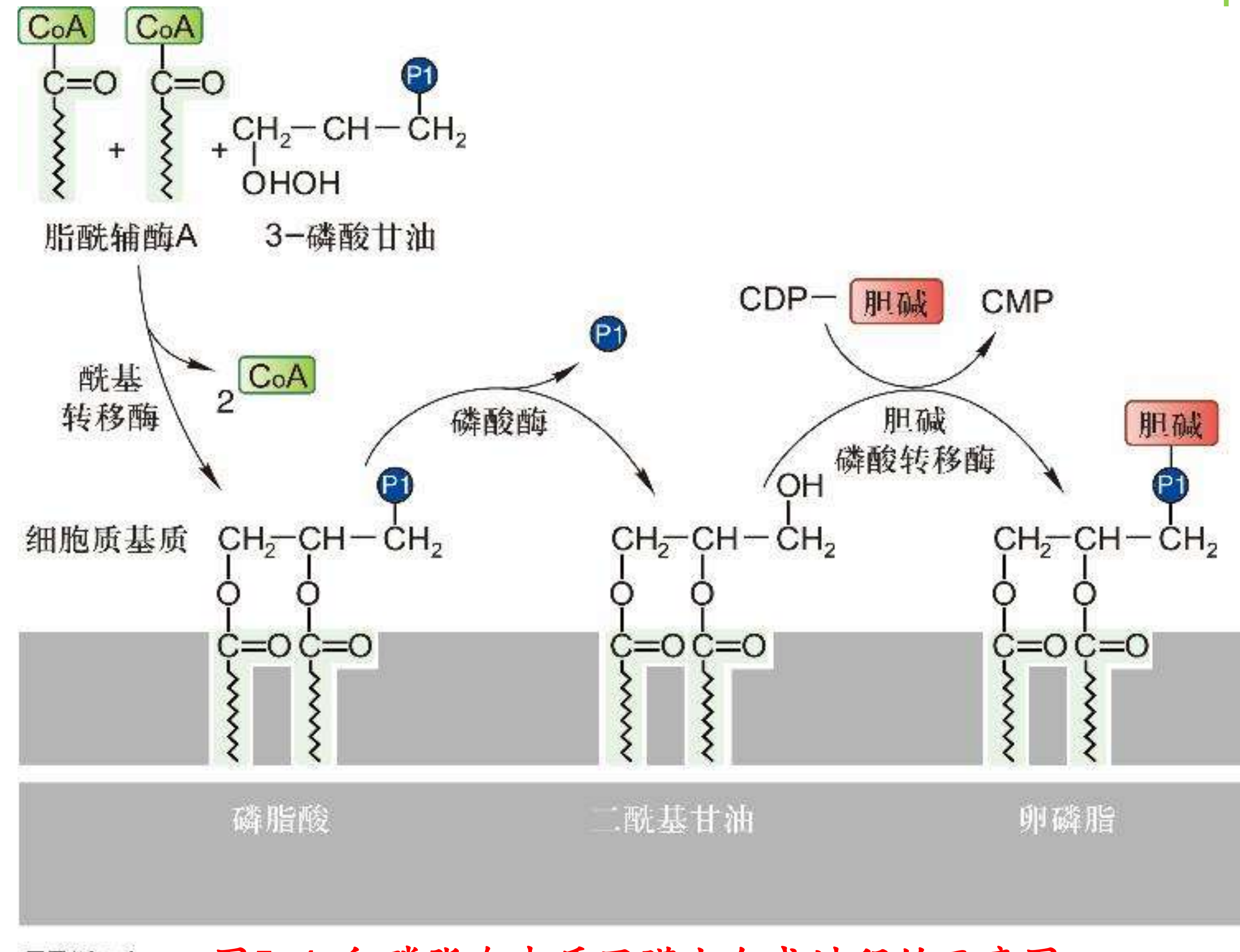


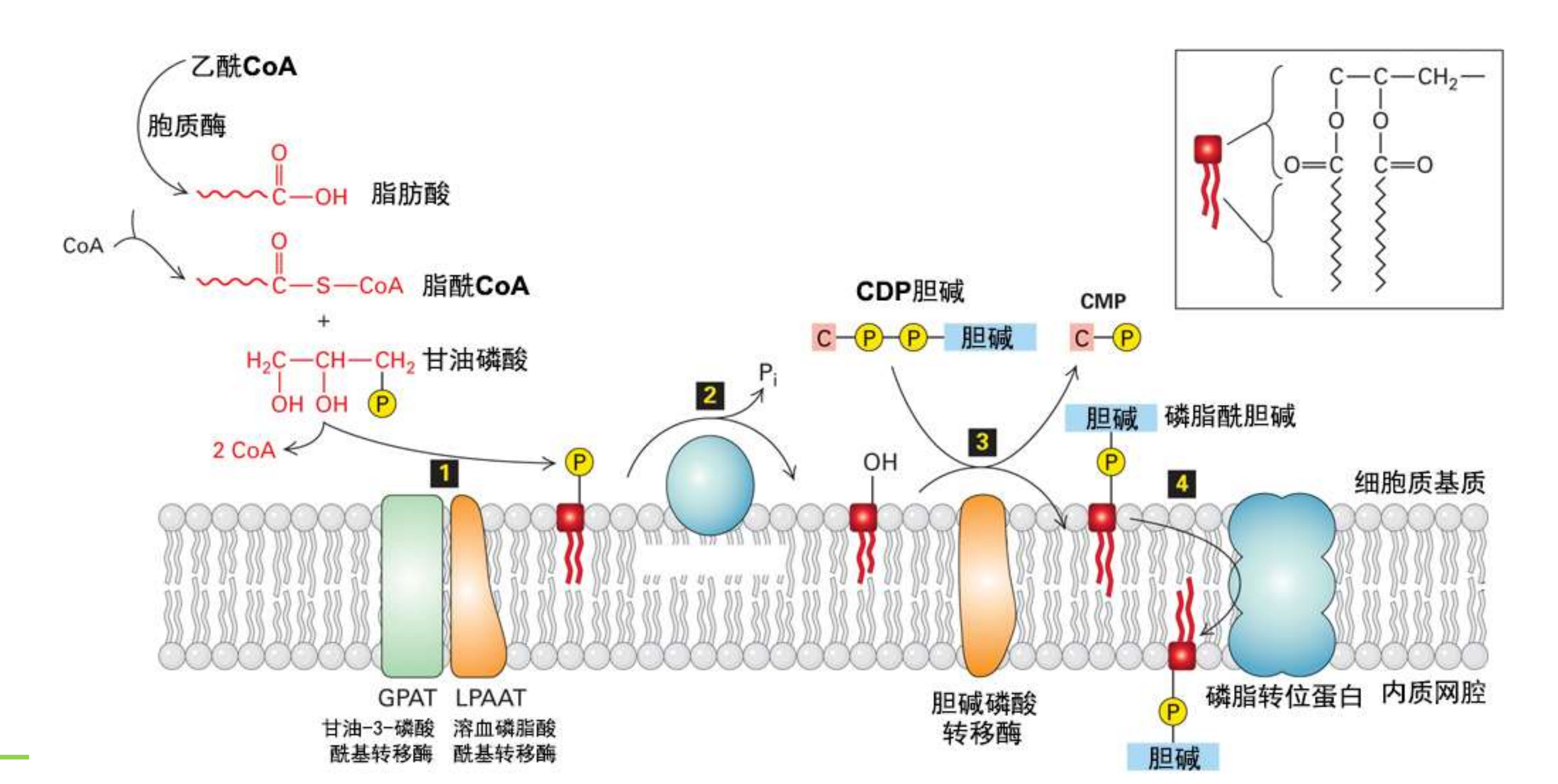
图5-4 卵磷脂在内质网膜上合成过程的示意图

5.2.1 内质网的结构与功能

(3)内质网的功能

②光面内质网与脂质的合成

➢ 反应的第一步是增大膜面积，第 二、三两步确定新合成磷脂的种类。



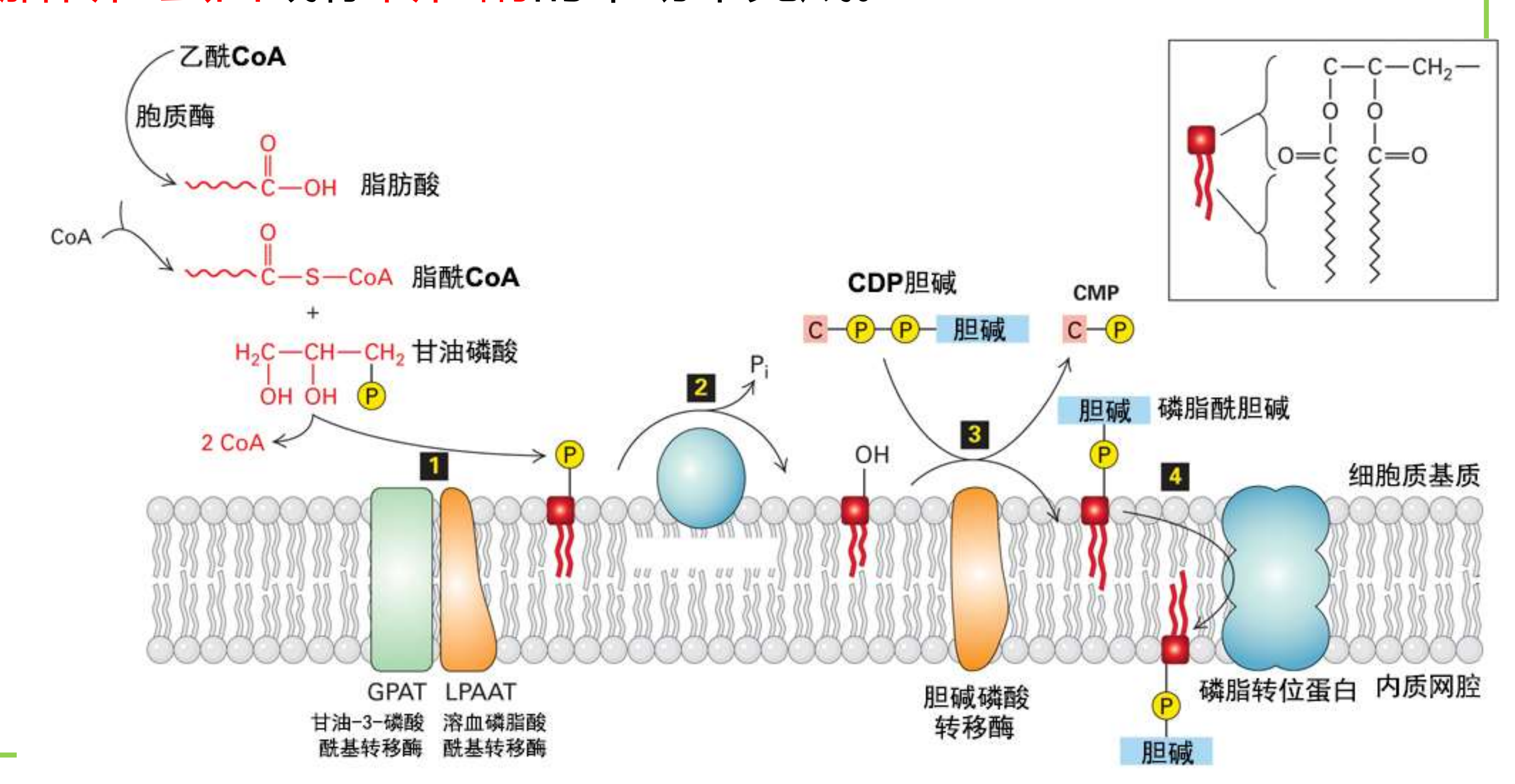
5.2.1 内质网的结构与功能

(3)内质网的功能

②光面内质网与脂质的合成

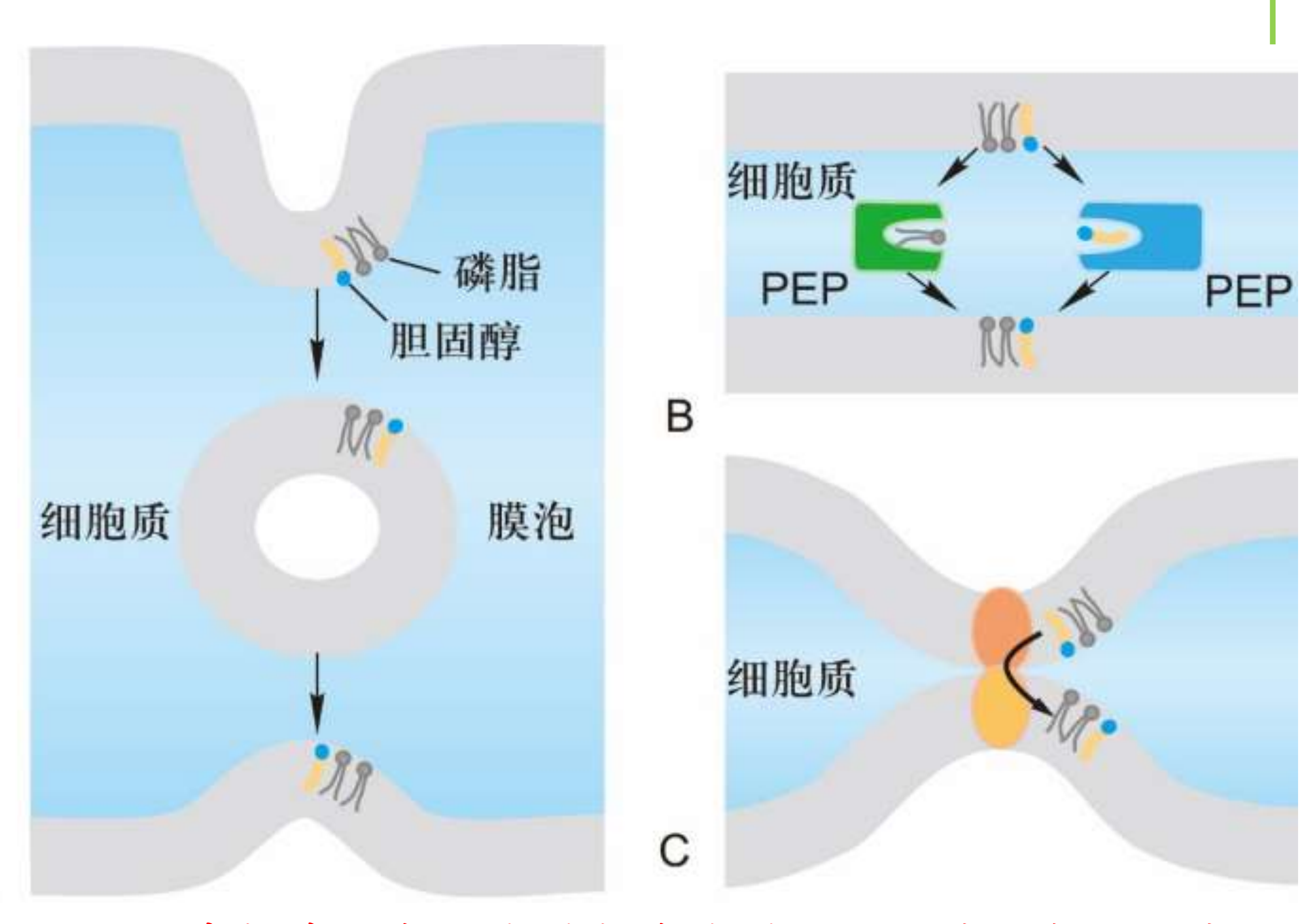
➢ 在内质网膜上合成的磷脂几分钟后就由细胞质基质侧转向内质网腔面，这一过程借助磷脂转位蛋白或称转位酶的帮助来完成。

➢ 转位蛋白的转位效率因磷脂的种类而异，通常是对含胆碱的磷脂要比对含丝氨酸、乙醇胺或肌醇的磷脂转位能力更强，因此卵磷脂更容易转位到内质网膜的腔面。



②光面内质网与脂质的合成

- 在内质网膜上合成的磷脂向其他膜的转运主要有三种可能的机制：
- 第一种是以出芽的方式形成膜泡转运到高尔基体、溶酶体和细胞质膜上。
- 第二种是凭借磷脂交换蛋白(phospholipid exchange protein，PEP) 在供体膜与受体膜之间转移磷脂。每种PEP 只能识别一种磷脂。
- 第三种是供体膜与受体膜之间通过膜嵌入蛋白所介导的直接接触。



胆固醇与磷脂在供体膜与受体膜之间可能的转运机制

(3)内质网的功能

③蛋白质的修饰与加工

在糙面内质网合成的膜蛋白、细胞内膜系统腔内的各种蛋白和分泌蛋白在它们到达目的地之前，通常要发生4种基本修饰与加工：

- 发生在内质网和高尔基体的糖基化修饰
- 在内质网腔内形成二硫键
- 蛋白质的折叠和装配
- 在内质网、高尔基体和分泌泡发生特异性的蛋白质水解切割

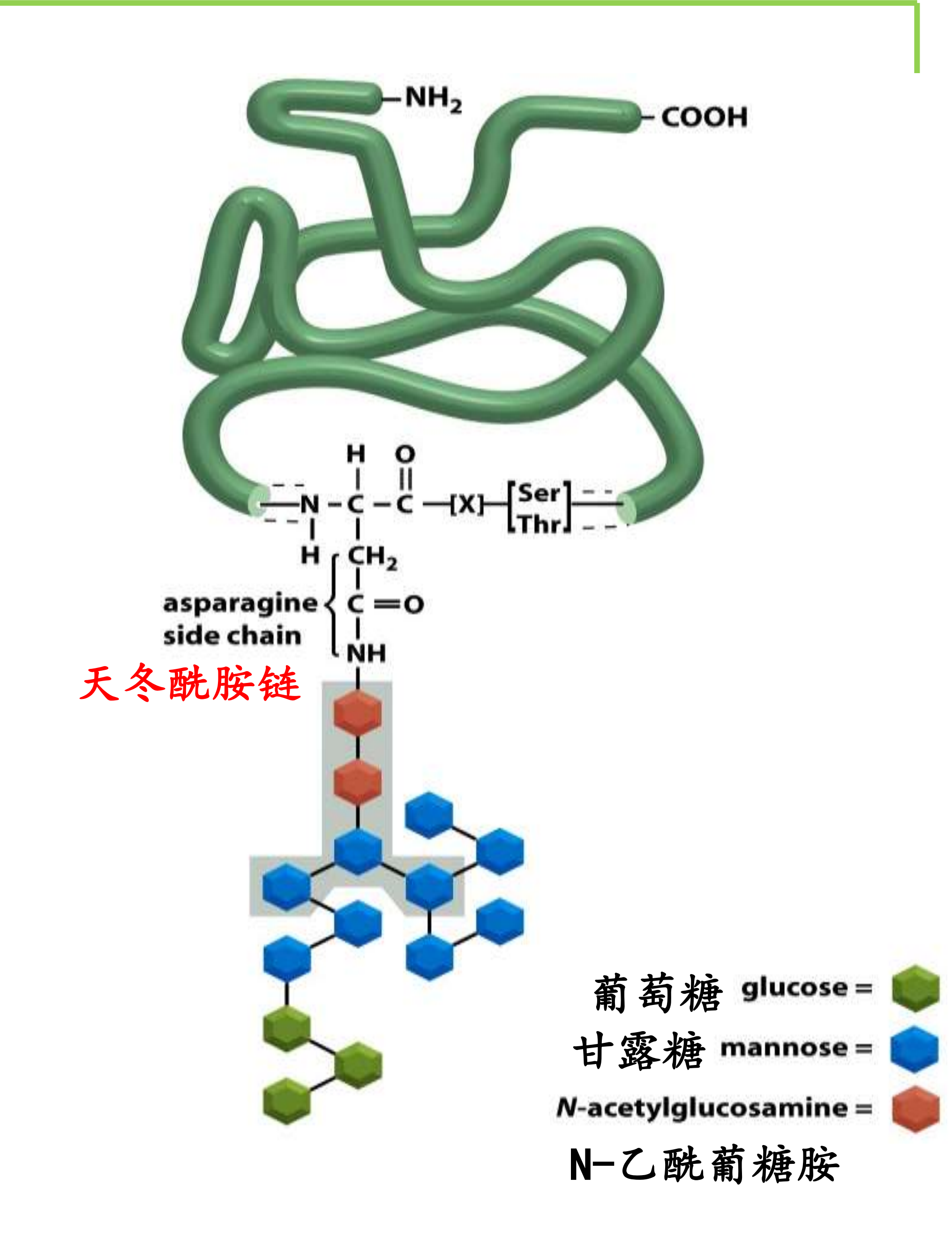
蛋白质糖基化：指在蛋白质合成的同时或合成后， 在酶的催化下寡糖链被连接在肽链特定的糖基化位点 上形成糖蛋白的过程。

(3)内质网的功能

③蛋白质的修饰与加工

▶发生在内质网和高尔基体的糖基化修饰

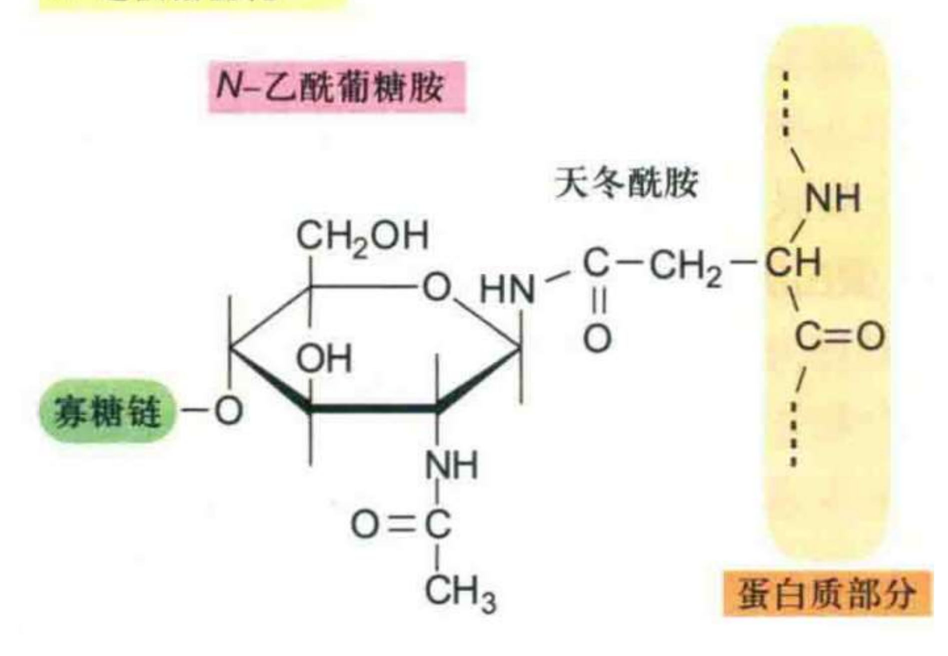
- 大多数寡糖链在糖基转移酶的催化下从位于内质网膜腔面的磷酸多萜醇载体转移到靶蛋白三氨基酸残基（Asn-X-Ser/Thr，X为除Pro以外任意氨基酸）序列的天冬酰胺残基上，这种形式的糖基化修饰称为N-连接的糖基化，与天冬酰胺直接结合的糖都是N-乙酰葡糖胺。



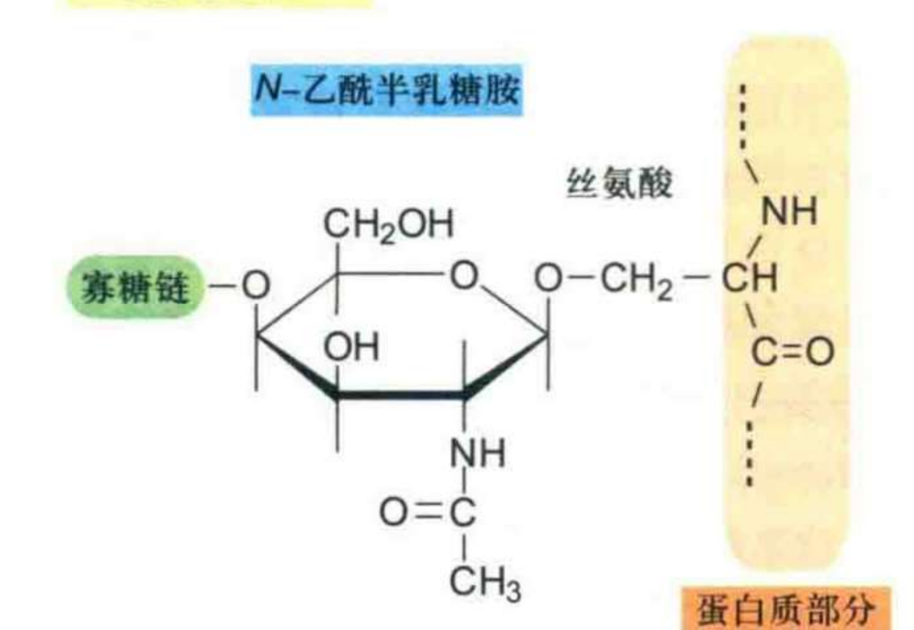
(3)内质网的功能

③蛋白质的修饰与加工

- 发生在内质网和高尔基体的糖基化修饰



- 也有少数糖基化是发生在靶蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基上，或在羟赖氨酸或羟脯氨酸残基上(如胶原蛋白)，这种形式的糖基化修饰都发生在靶蛋白氨基酸残基的羟基氧原子上，故称为O-连接的糖基化，O-连接糖基化发生在高尔基体，与靶蛋白直接结合的糖是N-乙酰半乳糖胺。



(3)内质网的功能

③蛋白质的修饰与加工

N-连接与O-连接的寡糖比较

特征	N-连接	O-连接
①合成部位	糙面内质网和高尔基体	高尔基体
②合成方式	来自同一个寡糖前体	一个个单糖加上去
③与之结合的氨基酸残基	天冬酰胺	丝氨酸、苏氨酸、羟赖氨酸、羟脯氨酸
④最终长度	至少 5 个糖残基	一般 1～4 个糖残基，但 ABO 血型抗原较长
⑤第一个糖残基	N- 乙酰葡糖胺	N- 乙酰半乳糖胺等

在内质网发生的蛋白质N-连接糖基化的加工，
转移至高尔基体后还会经过一系列复杂的修饰。

(3)内质网的功能

③蛋白质的修饰与加工

- 发生在内质网和高尔基体的糖基化修饰

- 另一种较常见的蛋白质修饰是酰基化，发生在内质网膜的胞质面，通常是软脂酸共价结合在跨膜蛋白的半胱氨酸残基上，类似的酰基化也发生在高尔基体甚至膜蛋白向细胞膜转移的过程中，是形成脂锚定蛋白的重要方式。
- 此外，一些新生肽的脯氨酸和赖氨酸会发生羟基化，如在胶原蛋白上发生的羟基化修饰形成了大量的羟脯氨酸和羟赖氨酸。

5.2.1 内质网的结构与功能

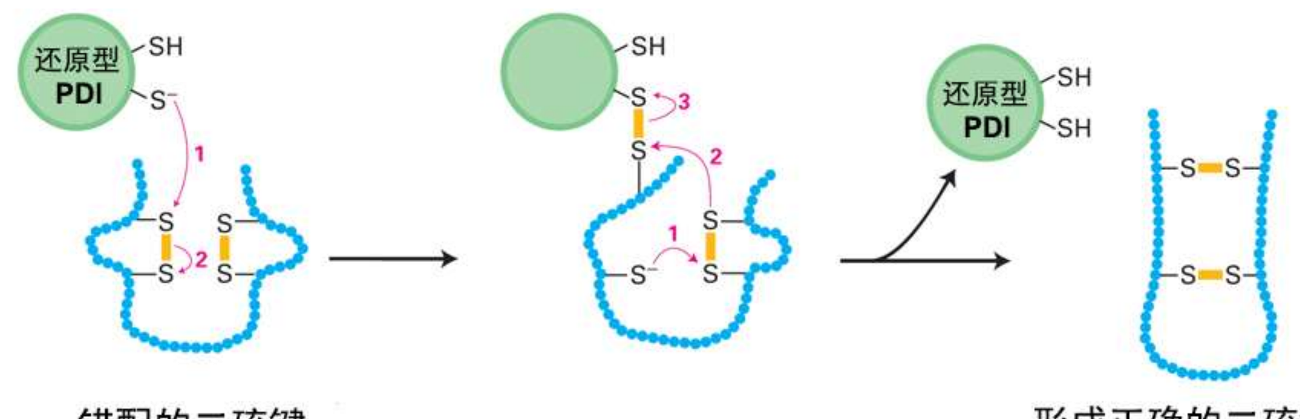
④新生多肽的折叠与组装

- 肽链的合成仅需几十秒钟至几分钟即可完成，而新合成的多肽在内质网停留的时间往往长达几十分钟。不同的蛋白质在内质网停留的时间长短不一，这在很大程度上取决于蛋白质正确折叠所需要的时间。
- 不能正确折叠的肽链，不论在内质网膜上还是在内质网腔中， 一般都不能转运至高尔基体，这类多肽一旦被识别，便通过 Sec61p 复合体从内质网腔转至细胞质基质，进而通过依赖泛素的降解途径被蛋白酶体所降解。可见内质网是蛋白质分泌转运途径中行使质量监控的重要场所。

5.2.1 内质网的结构与功能

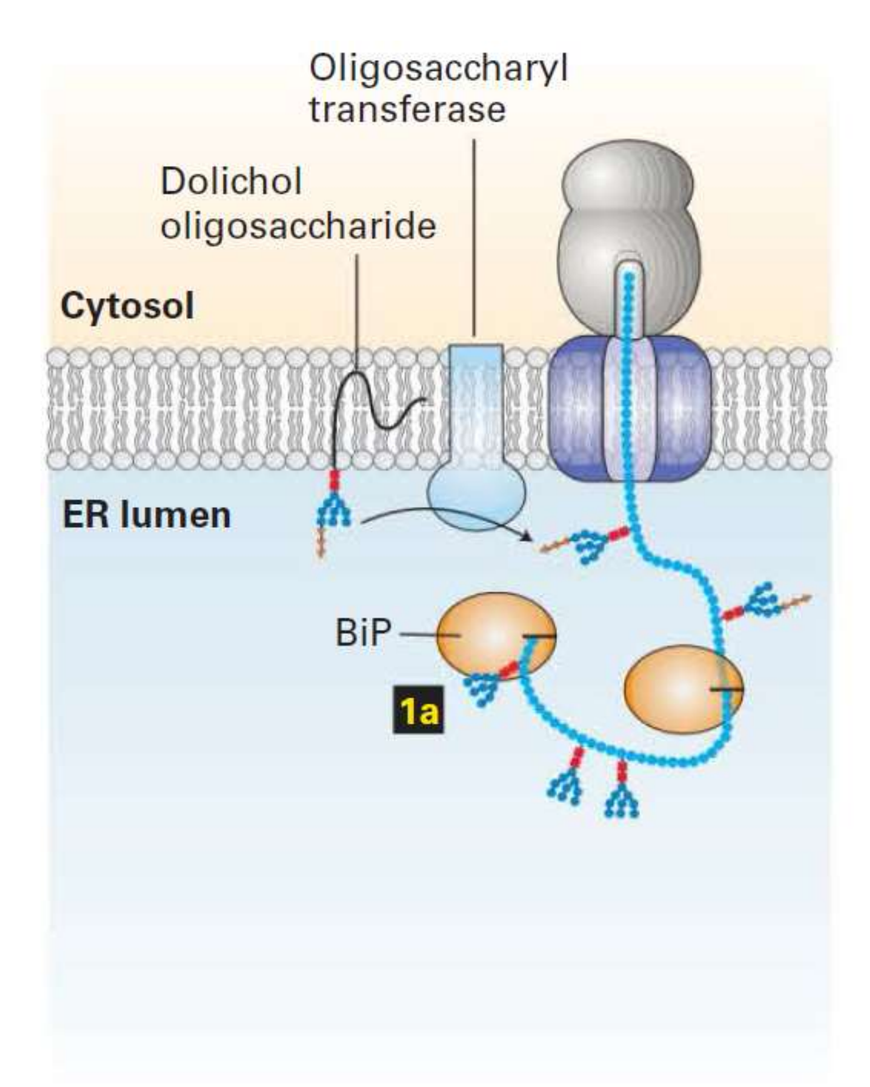
④新生多肽的折叠与组装

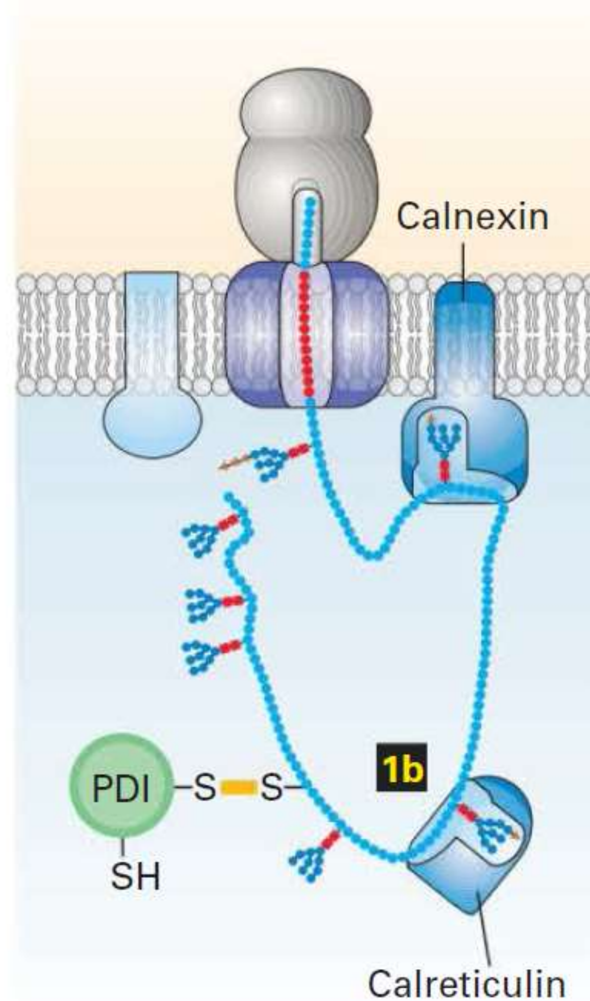
- 在内质网狭小的腔隙中常常同时有多种蛋白质大量合成，特别是许多分泌蛋白常含有连接半胱氨酸残基的二硫键。内质网腔是一种非还原性环境，多肽链疏水基团之间以及侧链基团之间的相互作用，也极易导致二硫键形成，从而对肽链的正确折叠带来很大困难。
- 内质网中有一种**蛋白二硫键异构酶**（PDI），它附着在内质网膜腔面上，可以**切断异常的二硫键**，形成自由能最低的蛋白质构象，从而帮助蛋白重新**形成二硫键并产生正确折叠的构象**。



④新生多肽的折叠与组装

- 蛋白二硫键异构酶和 BiP（一种分子伴侣）等蛋白质都具有四肽驻留信号以保证它们滞留在内质网中，并维持很高的浓度。

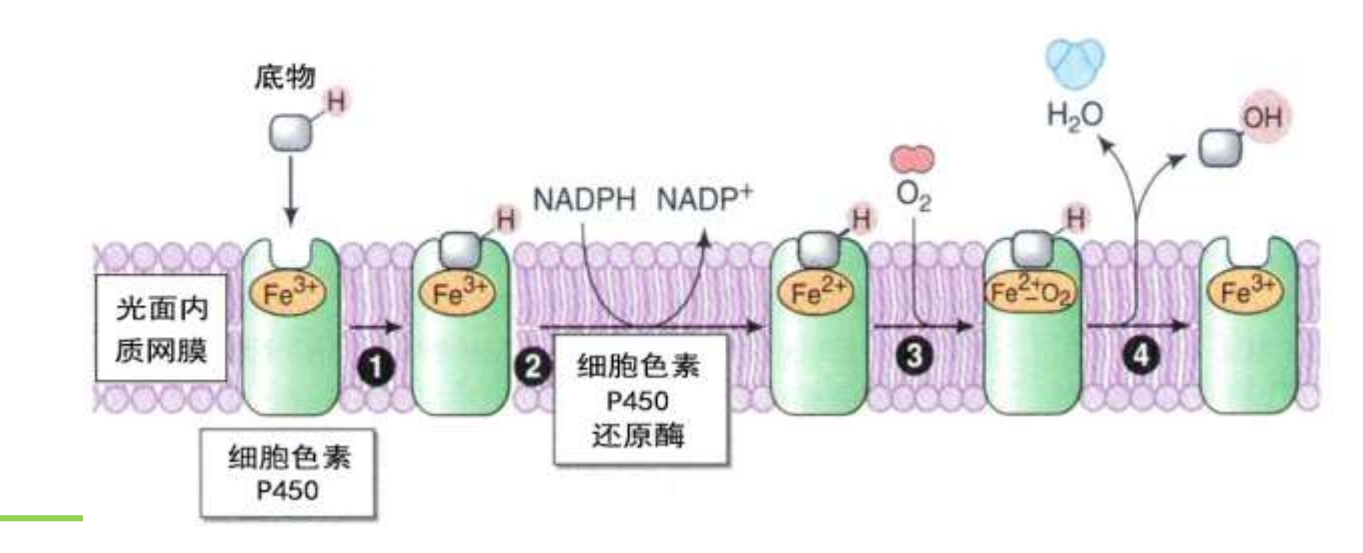




5.2.1 内质网的结构与功能

⑤内质网的其他功能——肝细胞的解毒作用

- 一般情况下，光面内质网所占比例很小，但在某些细胞中却非常发达。肝细胞中的光面内质网很丰富，它是合成外输性脂蛋白颗粒的基地。肝细胞中的光面内质网中还含有一些酶，介导氧化、还原和水解反应，使脂溶性的毒物转变成水溶性物质而被排出体外，此过程称为肝细胞的解毒作用。
- 研究较为深入的是细胞色素P450家族酶系的解毒反应，聚集在光面内质网膜上的水不溶性毒物或代谢产物在P450混合功能氧化酶作用下羟基化，完全溶于水并转送出细胞进入尿液排除体外。
- 某些药物如苯巴比妥进入体内后，便诱导肝细胞中与解毒反应有关的酶大量合成，在以后的几天时间内光面内质网的面积成倍增加。一旦毒物消失，多余的光面内质网也随之被溶酶体消化，5天内又恢复到原来的大小。



⑤内质网的其他功能——肌质网Ca^{2+}储存与浓度调节

- 心肌细胞和骨骼肌细胞中含有发达的特化的光面内质网，称肌质网，是储存Ca^{2+}的细胞器，对细胞质中Ca^{2+}浓度起调节作用。
- 肌质网膜上的Ca^{2+}-ATP酶将细胞质基质中的Ca^{2+}泵入肌质网腔中，储存起来。当肌细胞受到神经冲动刺激后，Ca^{2+}释放，肌肉收缩。

5.2.1 内质网的结构与功能

(3)内质网的功能

(4)内质网应激及其信号调控

- 内质网是蛋白质合成、折叠、组装、运输和参与 脂质代谢的重要场所，也是细胞内主要的Ca^{2+}库。
- 当某些因素致使内质网的生理功能紊乱、钙稳态失衡，未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内超量积累时，便会激活相关信号通路，引发内质网应激 (ERS) 反应，来应对环境的变化并恢复内质网的正常状态。
- 所以，ERS 是一种自我保护反应， 也是监控蛋白质合成质量的有效机制，也是细胞存活程序和凋亡程序的选择过程，细胞可以调动相关的信号通路来恢复或者是维持细胞稳态；或者是启动细胞凋亡程序来处理不能修复的损伤细胞，因此 ERS机制事关 细胞生死抉择 。

5.2.1 内质网的结构与功能

(4)内质网应激及其信号调控

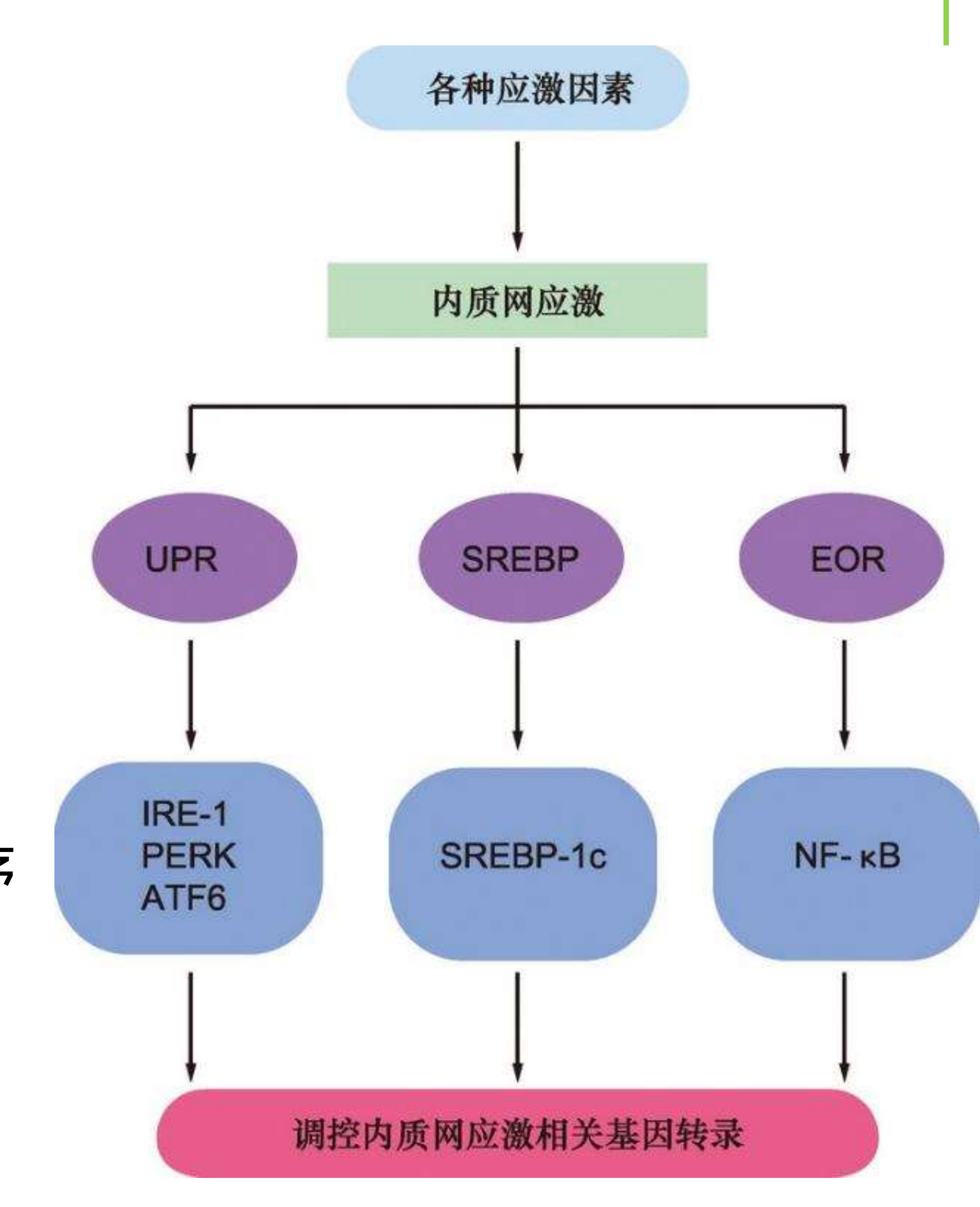
内质网应激（ERS）反应包括：

①未折叠蛋白质应答反应（UPR）

②内质网超负荷反应（EOR）

③固醇调节级联反应

④内质网功能持续紊乱，细胞将最终启动凋亡程序



(4)内质网应激及其信号调控

①未折叠蛋白应答反应（UPR）

即错误折叠与未折叠蛋白质不能按正常途径从内质网中释放，从而在内质网腔内聚集，引起一系列分子伴侣和折叠酶表达上调，促进蛋白质正确折叠，防止其聚集，从而提高细胞在有害因素下的生存能力。

(4)内质网应激及其信号调控

②内质网超负荷反应（EOR）

一些正确折叠的蛋白质如没有被及时运出而在内质网过度蓄积，特别是膜蛋白在内质网异常堆积也会启动其他促生存的机制来反制内质网压力，例如激活细胞核因子引发的内质网超负荷反应，最终产生促炎性细胞因子，进而激活细胞存活、凋亡、细胞炎症反应和细胞分化等相关的信号途径。

5.2.1 内质网的结构与功能

5.2.2 高尔基体的形态结构与功能

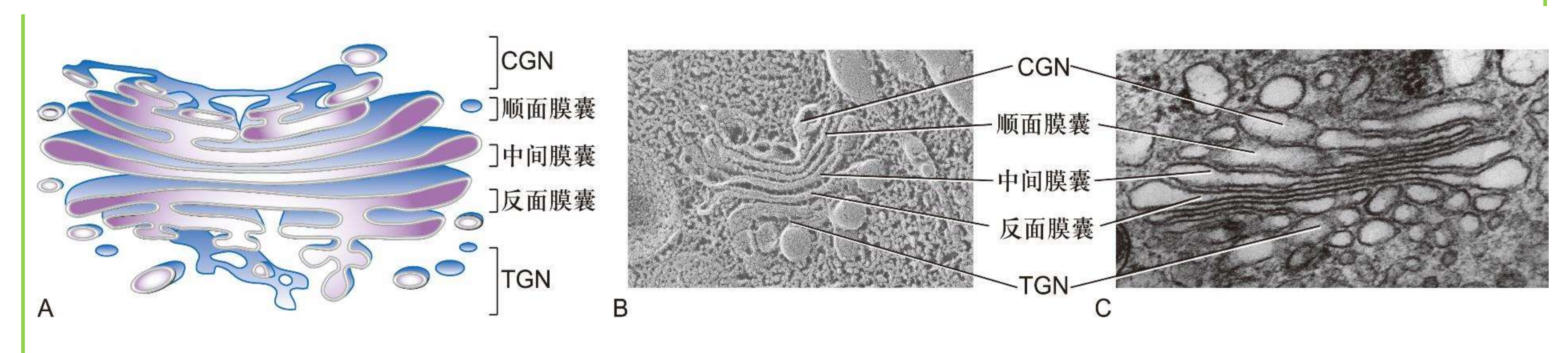
- 高尔基体 (Golgi body) 又称高尔基器或高尔基复合体，是真核细胞内普遍存在的一种细胞器。1898年，意大利医生 Golgi 用镀银法首次在神经细胞内观察到一种网状结构，命名为内网器。后来在很多细胞中相继发现了类似的结构并称之为高尔基体。



Camillo Golgi

1.高尔基体的形态结构与极性

- **高尔基体是一种有极性的细胞器；由排列较为整齐的扁平膜囊堆叠而成**
- **靠近细胞核的一侧**，扁囊弯曲成凸面又称**形成面**或**顺面**，
- **面向细胞质膜的一侧**常呈凹面又称**成熟面**或**反面**。



5.2.2 高尔基体的形态结构与功能

1.高尔基体的形态结构与极性

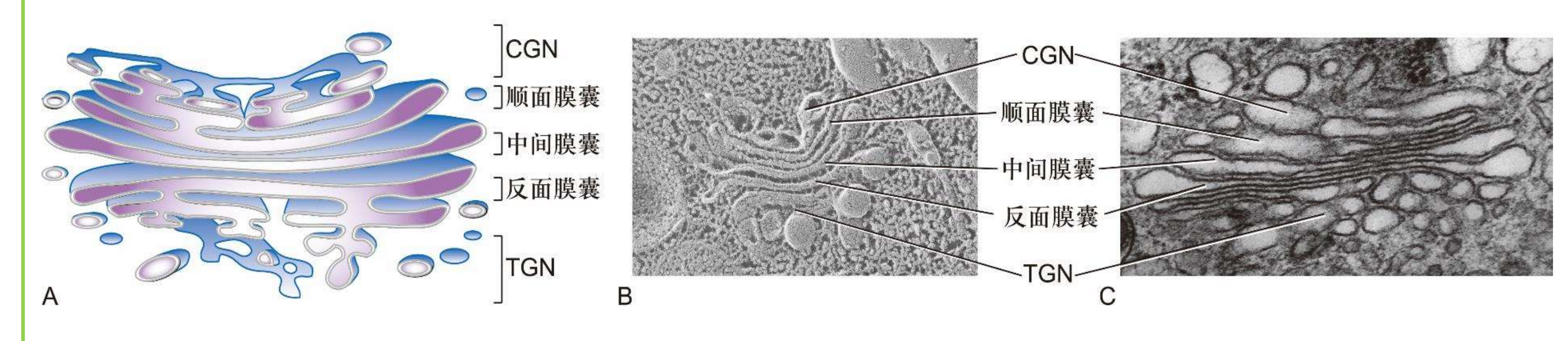
根据高尔基体的各部膜囊特有的成分，可用电镜组织化学染色方法对高尔基体的结构组分作进一步的分析，常用的4种标志细胞化学反应是：

- 嗜锇反应（经锇酸浸染后，顺面膜囊被特异地染色；）
- 焦磷酸硫胺素酶（TPP 酶）反应（可特异地显示反面的1～2层膜囊）
- 胞嘧啶单核苷酸酶（CMP 酶）和酸性磷酸酶反应（常常可显示靠近反面膜囊状和反面管网结构， CMP 酶也是溶酶体的标志酶。）
- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸酶（NADP酶）反应（是中间几层扁平囊的标志反应）



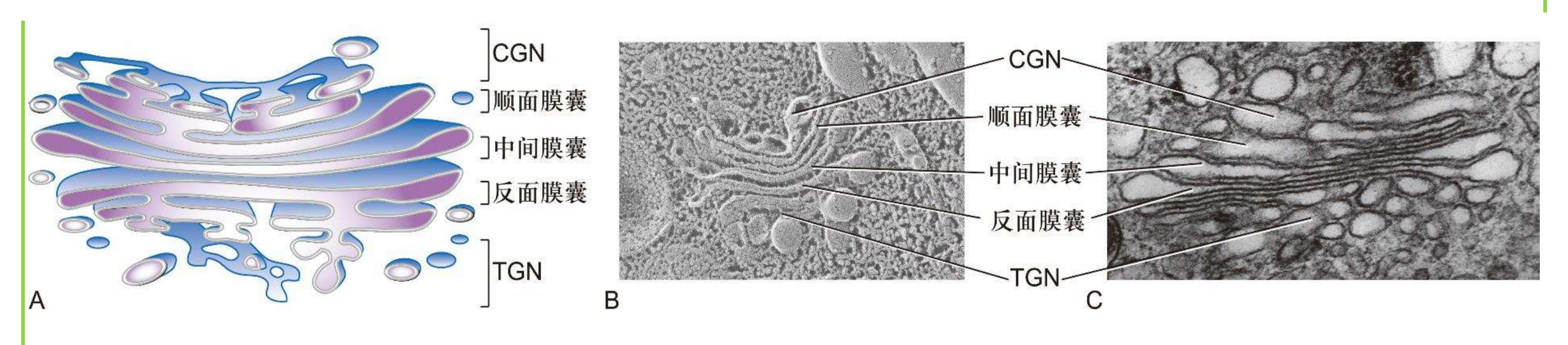
（2）高尔基体至少由互相联系的 3 个部分组成：

- 高尔基体顺面膜囊或顺面网状结构（CGN，cis是顺式） 呈中间多孔而连续分支状的网状结构，膜厚约6 nm，比高尔基体其他部位略薄，与内质网膜厚度接近。接受来自内质网新合成的物质，并将其分类后大部分转入高尔基体中间膜囊，少部分具有内质网驻留信号的蛋白质将随膜泡出芽后返回内质网。CGN 区域还可能具有其他生物活性，如 蛋白质丝氨酸残基发生O-连接的糖基化，跨膜蛋白质在细胞质基质一侧结构域的酰基化，溶酶体酶上寡糖的磷酸化，日冕病毒的装配也发生在CGN。



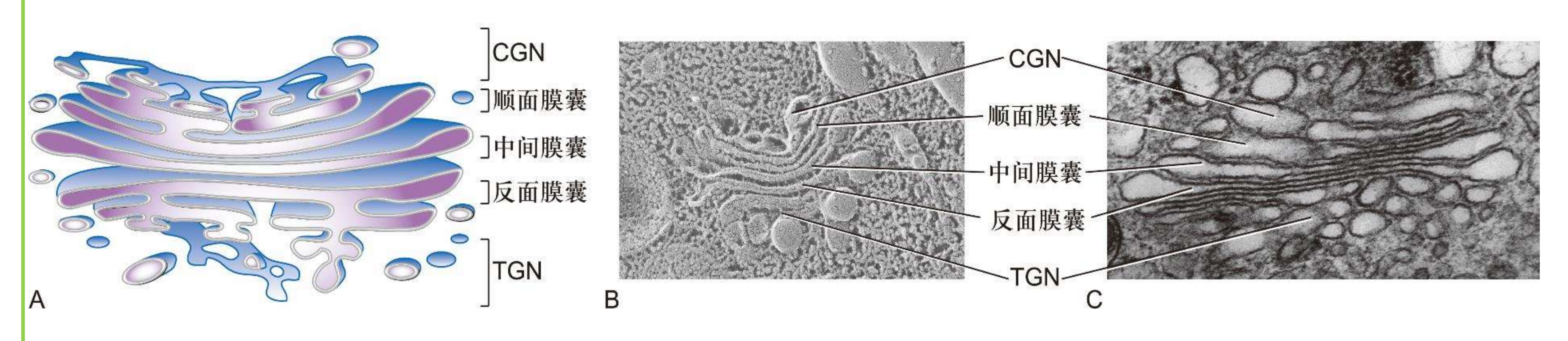
（2）高尔基体至少由互相联系的 3 个部分组成：

- 高尔基体中间膜囊中间膜囊由扁平膜囊与管道组成，形成不同间隔，但功能上是连续的、完整的膜囊体系。多数糖基修饰与加工、糖脂的形成以及与高尔基体有关的多糖的合成都发生在中间膜囊。扁平膜囊特殊的形态大大增加了糖的合成与修饰的有效表面积。



（2）高尔基体至少由互相联系的 3 个部分组成：

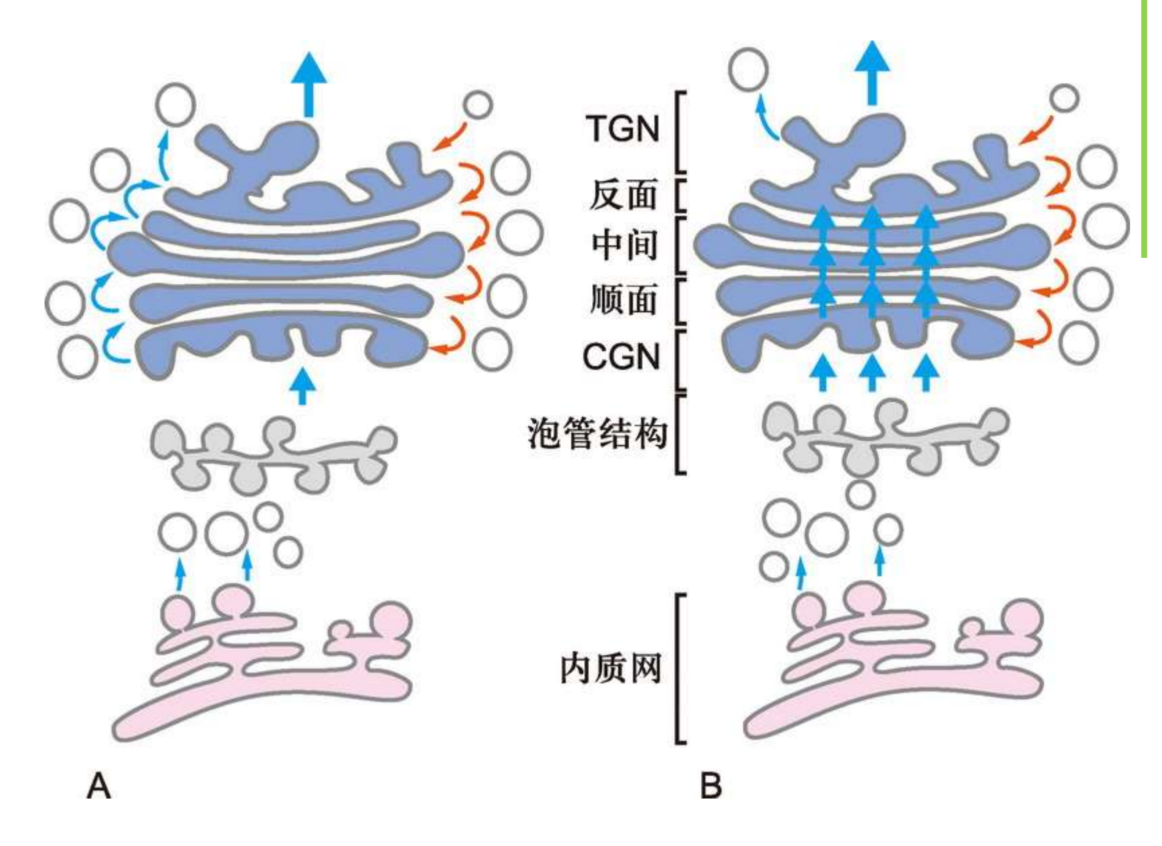
- 高尔基体反面膜囊以及反面高尔基网状结构（TGN，trans是反式）位于反面的最外层， 与反面膜囊相连，另一侧伸入反面细胞质中，形态呈管网状。TGN 内pH可能比高尔基体其他部位低。TGN是高尔基体蛋白质分选的枢纽区，同时也是蛋白质包装形成网格蛋白包被膜泡的重要发源地之一。此外， 某些“晚期”的蛋白质修饰也发生在TGN，如半乳糖（α）2,6 位的唾液酸化、蛋白质酪氨酸残基的硫酸化及蛋白原的水解加工作用等。



（2）高尔基体至少由互相联系的 3 个部分组成：

高尔基体作为细胞内高度动态的细胞器，却又始终维持一种极性结构并实现大分子在各部组分间有序地转移，对此目前有2种假说进行解释：

①膜泡运输模型：
该模型认为高尔基体的膜囊群主体是相对稳态的结构，膜囊自身的更新和各部膜囊的生化极性（特征性酶和驻留蛋白的变化）是通过不同类型转运膜泡在相邻膜囊间顺向（顺面→反面）和反向（反面→顺面）有序转移实现的。



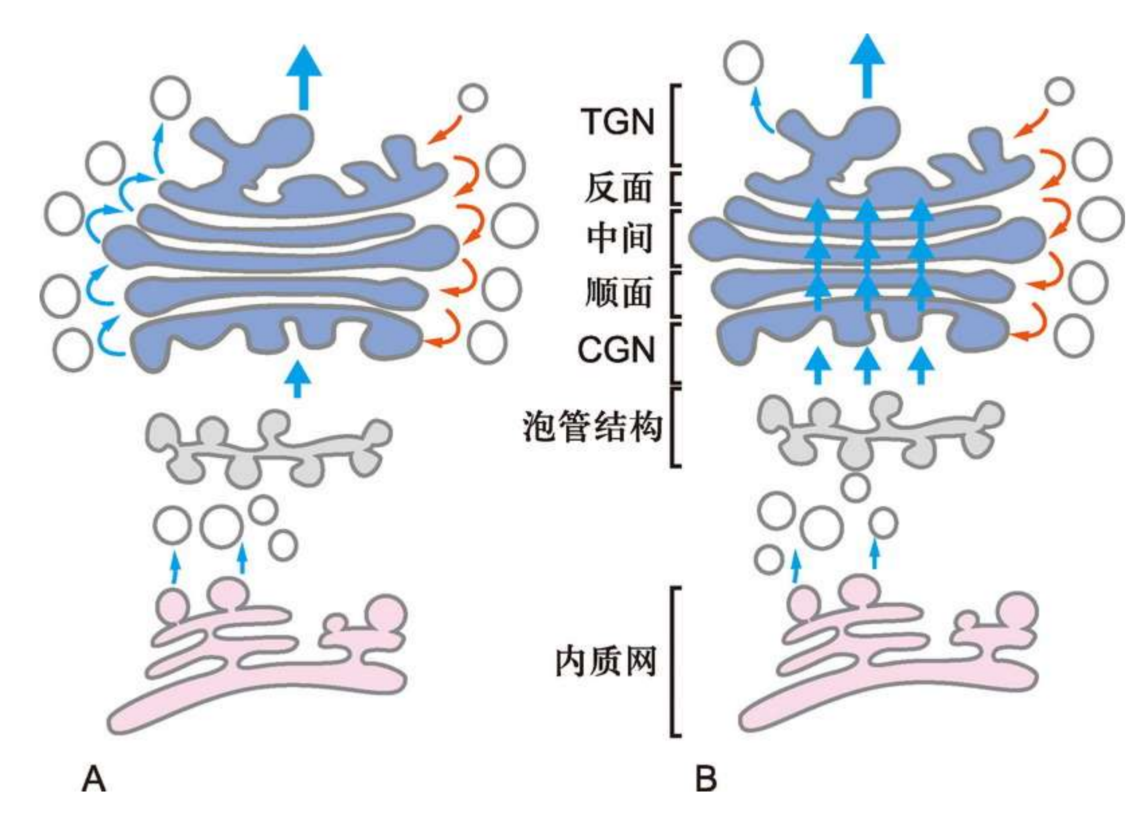
A. 膜泡运输模型；　B. 膜囊成熟模型

(2) 高尔基体至少由互相联系的 3 个部分组成：

高尔基体作为细胞内高度动态的细胞器，却又始终维持一种极性结构并实现大分子在各部组分间有序地转移，对此目前有2种假说进行解释：

②膜囊成熟模型：
此模型认为高尔基体的膜囊群主体是动态的结构，源自ER的泡管结构首先形成高尔基体CGN，随后膜囊自身从顺面→反面渐次成熟并迁移，一些不当转移的膜囊特异酶类或驻留蛋白通过反向COPⅠ转运膜泡再没收回来。

实际上，关于解释高尔基体结构如何组织与维持，以及膜囊间蛋白质转运的机制问题，现在并没有定论，也许上述2种模型共同发挥作用。



A. 膜泡运输模型； B. 膜囊成熟模型

5.2.2 高尔基体的形态结构与功能

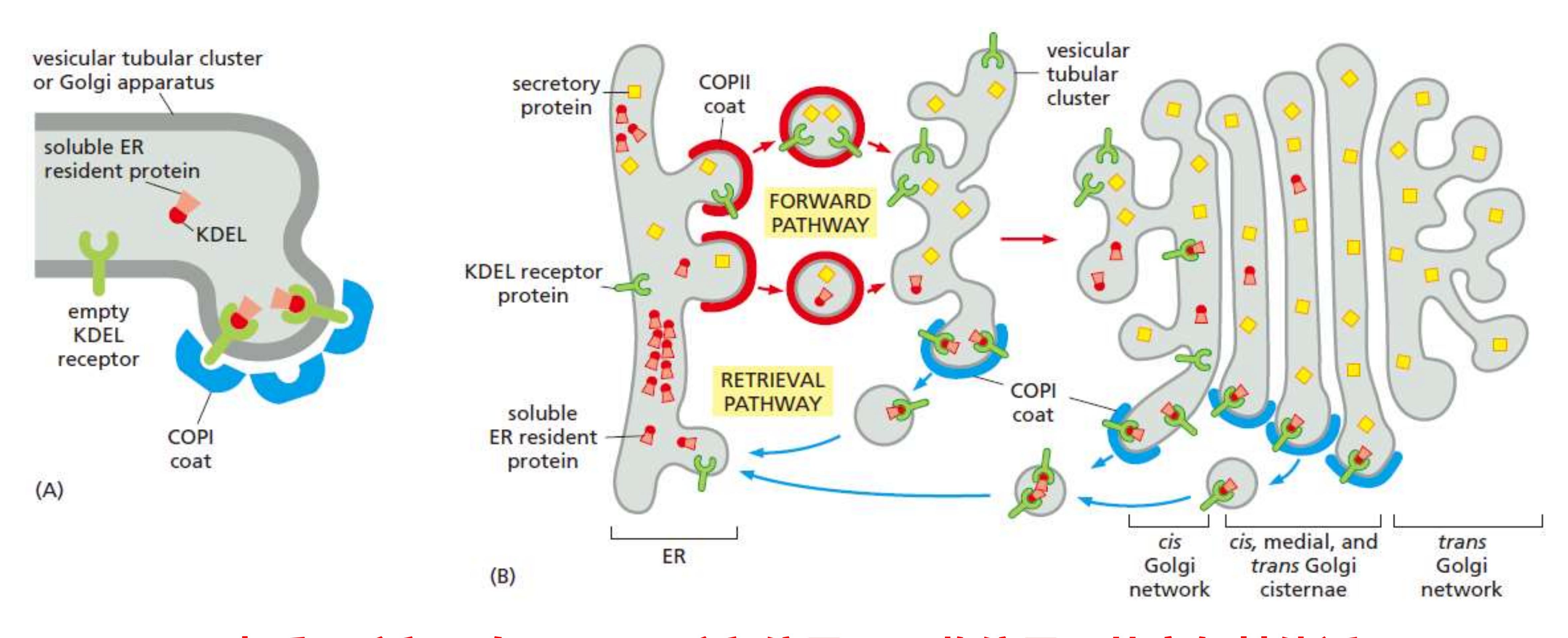
2.高尔基体的功能

高尔基体是**细胞内大分子加工、转运的枢纽**

- 对内质网合成的蛋白质进行加工、分类与包装，然后定向转运
- 内质网合成的一部分脂质向细胞质膜和溶酶体膜等部位转运
- 高尔基体还是细胞内糖类合成的工厂

2.高尔基体的功能

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽——顺面对蛋白质的分选和运输



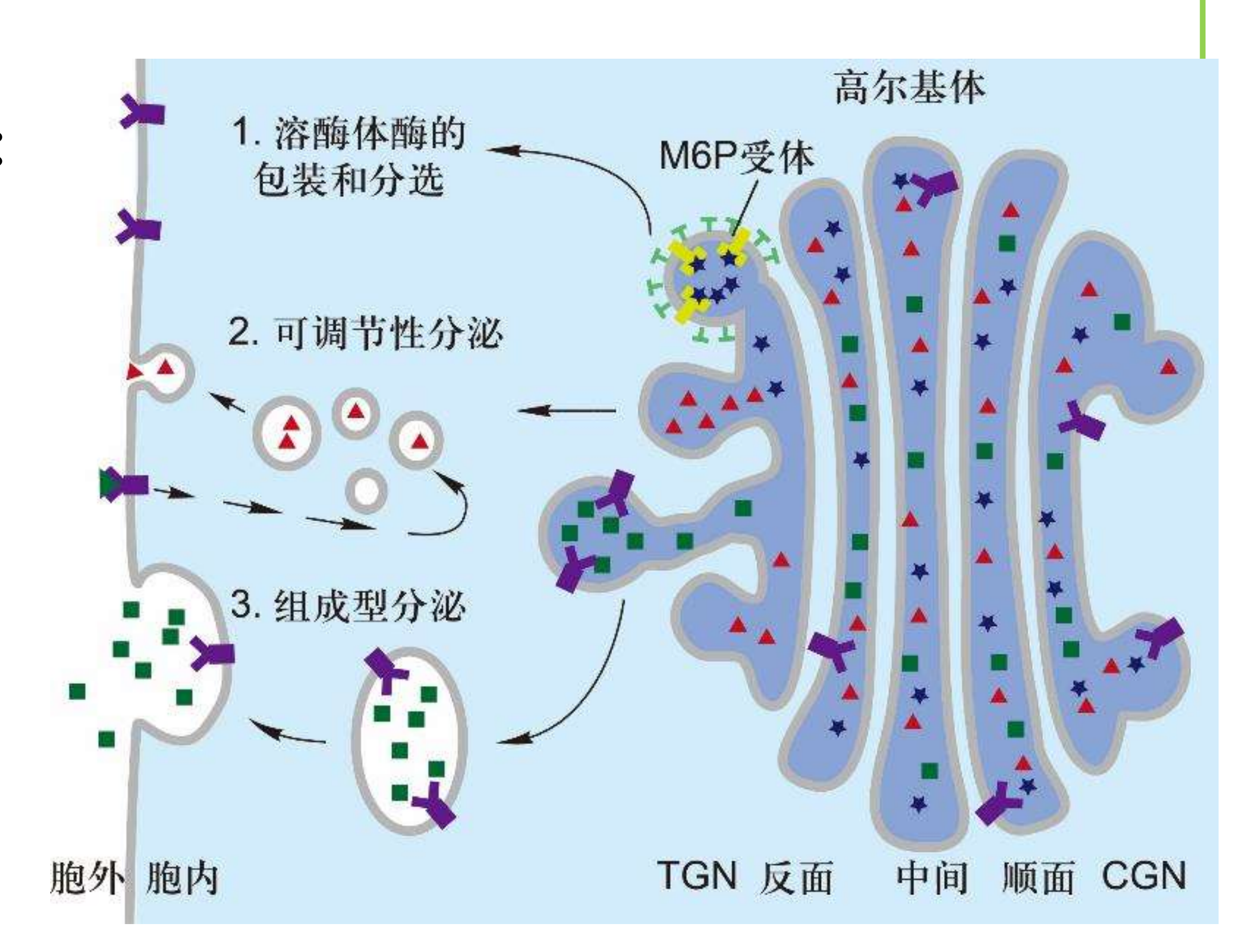
内质网驻留蛋白（KDEL驻留信号or回收信号）从高尔基体返回

2.高尔基体的功能

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽——反面对蛋白质的分选和运输

➢高尔基体TGN 区的三条蛋白质分选途径：

- 溶酶体酶的包装与分选途径
- 调节型分泌途径
- 组成型分泌途径



发生在高尔基体TGN 区的三条蛋白质分选途径

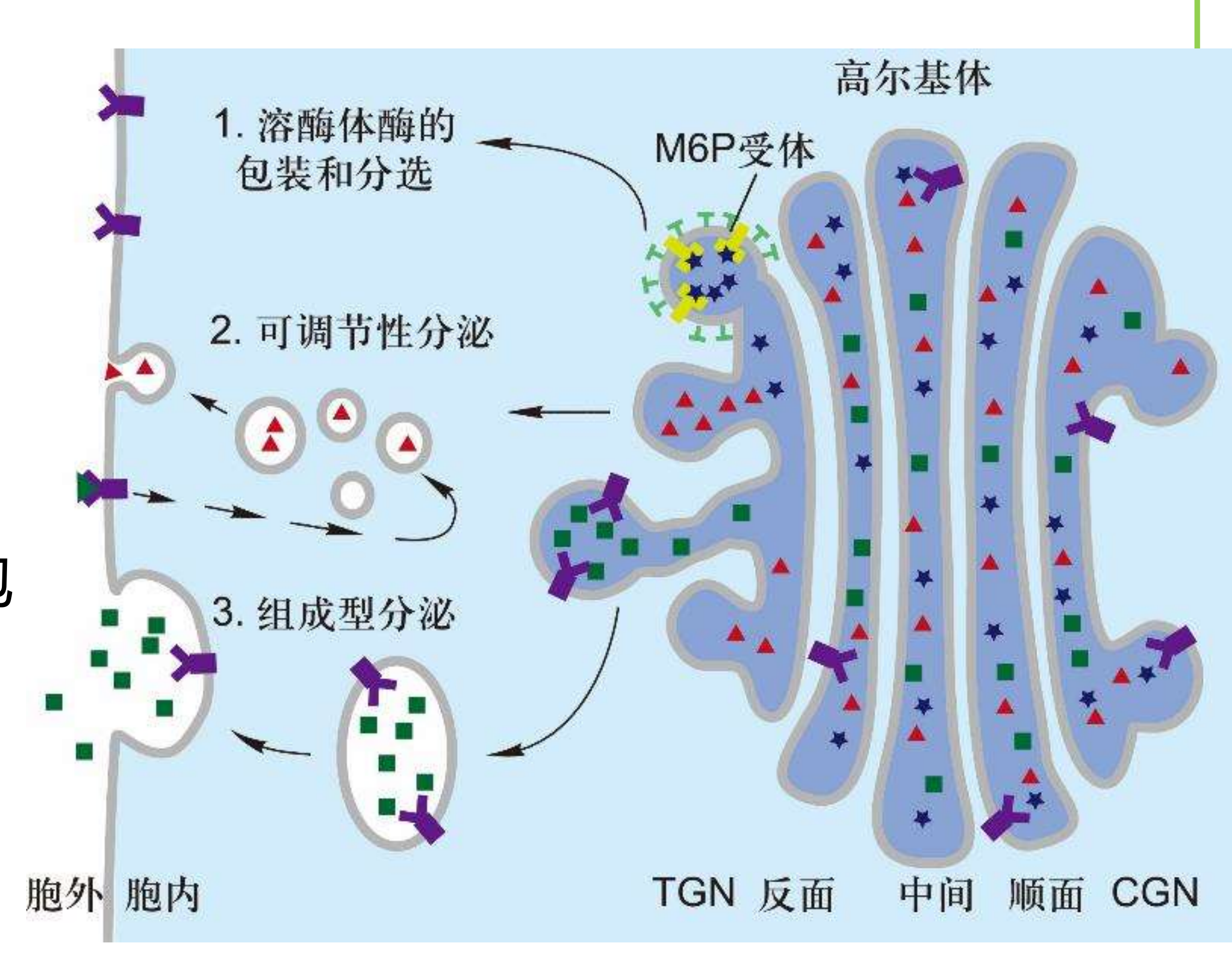
①溶酶体酶的包装与分选途径

具有**6-磷酸甘露糖（M6P）**标记的溶酶体酶与相应膜受体结合，通过出芽方式形成网格蛋白/衔接蛋白包被膜泡，再转运至晚期内体，在这里酸性环境下溶酶体酶（M6P残基）与膜受体解离，受体返回再利用，溶酶体酶被释放到溶酶体。

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽——反面对蛋白质的分选和运输

➢高尔基体TGN 区的三条蛋白质分选途径：

- **②调节型分泌途径**



特化类型的分泌细胞，新合成的可溶性分泌蛋白在分泌泡聚集、储存并浓缩，只在特殊刺激条件下才引发分泌活动。

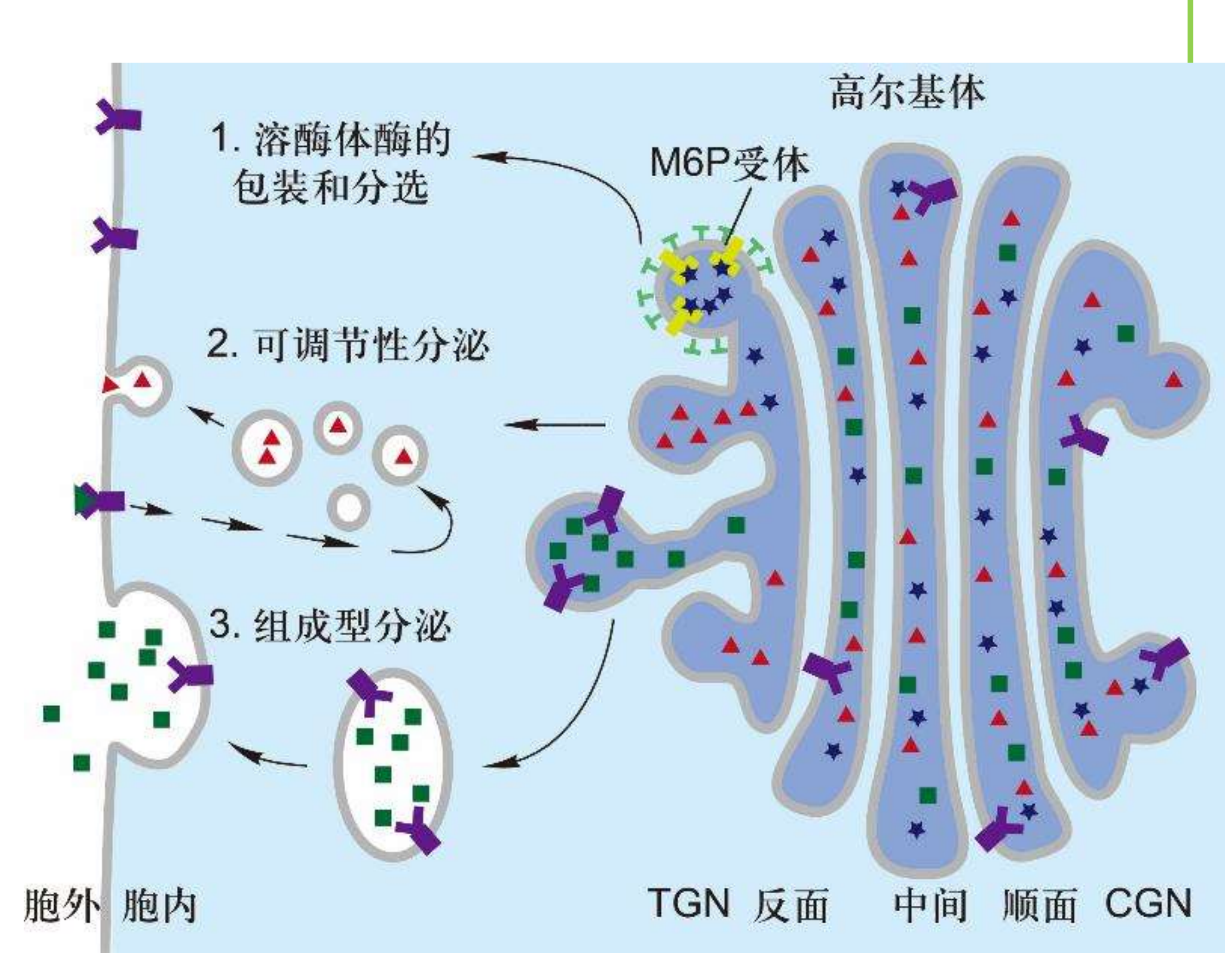
例如胰腺β细胞胰岛素储存在特殊分泌泡内，当细胞应答血糖升高时才会分泌。

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽——反面对蛋白质的分选和运输

➢高尔基体TGN 区的三条蛋白质分选途径：

- ③组成型分泌途径

所有真核细胞，均可通过分泌泡连续分泌某些蛋白质至细胞表面，特别是非极性细胞，该途径似乎不受调节，所以称为组成型分泌。



➢高尔基体TGN 区的三条蛋白质分选途径：

- **溶酶体酶的包装与分选途径**
- **调节型分泌途径**
- **组成型分泌途径**

溶酶体
晚期胞内体
质膜
核膜
内质网
早期胞内体
细胞质基质
膜囊
分泌泡
高尔基体

2.高尔基体的功能

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽

（2）蛋白质的糖基化及其修饰

- *N* -连接寡糖的核心糖基是在内质网装配后转移到的高尔基体的；
- *N*-连接寡糖的进一步加工修饰在高尔基体上完成

特征	*N*–连接	*O*–连接
①合成部位	糙面内质网和高尔基体	高尔基体
②合成方式	来自同一个寡糖前体	一个个单糖加上去
③与之结合的氨基酸残基	天冬酰胺	丝氨酸、苏氨酸、羟赖氨酸、羟脯氨酸
④最终长度	至少 5 个糖残基	一般 1～4 个糖残基，但 ABO 血型抗原较长
⑤第一个糖残基	*N*– 乙酰葡糖胺	*N*– 乙酰半乳糖胺等

- O-连接的糖基化是在高尔基体中进行的。由不同的糖基转移酶催化，每次加上一个单糖。
- 同复杂的N-连接的糖基化一样，最后一步是加上唾液酸残基，这一反应发生在高尔基体反面膜囊和TGN中，至此完成全部糖基的加工与修饰。

2.高尔基体的功能

（2）蛋白质的糖基化及其修饰

蛋白质糖基化的生物学功能：

- 糖基化的蛋白质其寡糖链具有促进蛋白质折叠和增强糖蛋白稳定性的作用
- 蛋白质糖基化修饰使不同蛋白质携带不同的标志，以利于高尔基体进行分选与包装，保证糖蛋白从rER至高尔基体膜囊单向转移
- 细胞内一些负责糖链合成与加工的酶类均由管家基因编码；细胞表面、细胞外基质密集存在的寡糖链，直接介导细胞间的双向通讯，或参与分化、发育等多种过程
- 多羟基糖侧链还可能影响蛋白质的水溶性及蛋白质所带电荷的性质

2.高尔基体的功能

（1）蛋白质分选和膜泡运输的枢纽

（2）蛋白质的糖基化及其修饰

（3）蛋白酶的水解和其它加工过程

有些多肽，如某些生长因子和某些病毒囊膜蛋白，在糙面内质网中切除信号肽后便成为有活性的成熟多肽。

还有很多肽激素和神经肽当转运至高尔基体的 TGN 或 TGN 所形成的分泌泡中时，在与 TGN 膜相结合的蛋白水解酶作用下，经特异性才成为有生物活性的多肽。

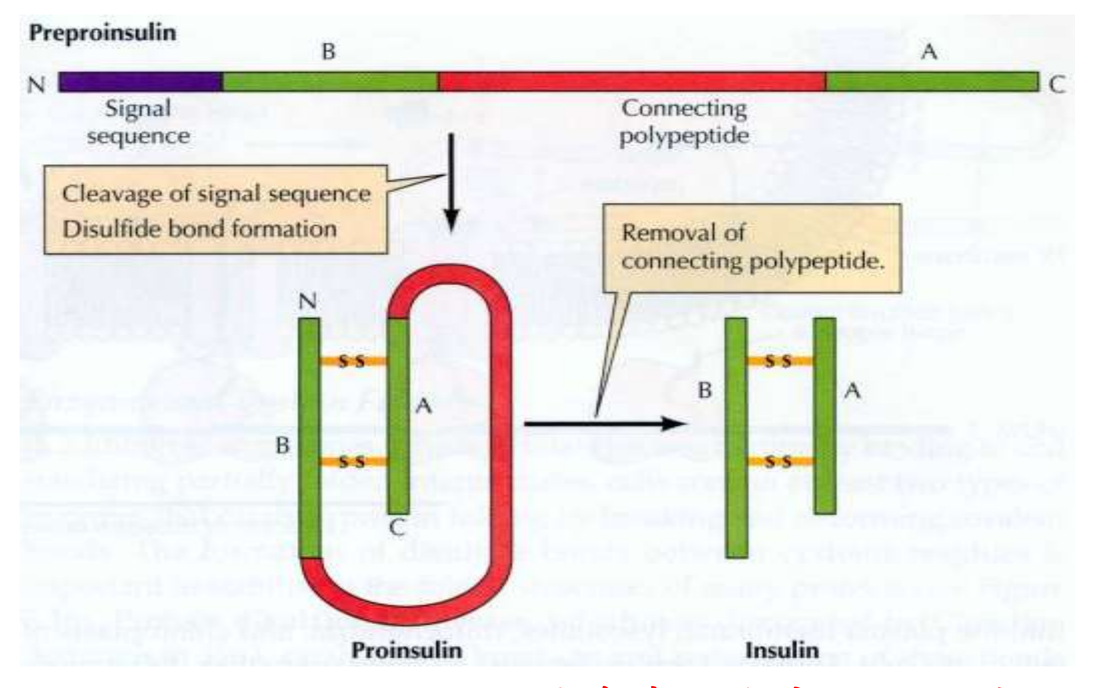
2.高尔基体的功能

（3）蛋白酶的水解和其它加工过程

不同的蛋白质在高尔基体中酶解加工的方式各不相同，可归纳为以下几种类型：

①没有生物活性的蛋白原进入高尔基体后，将蛋白原N端或两端的序列切除形成成熟的多肽。这是一种比较简单的蛋白质加工形式。

如胰岛素、胰高血糖素及血清蛋白(如白蛋白等)



胰岛素的合成、加工过程

2.高尔基体的功能

（3）蛋白酶的水解和其它加工过程

不同的蛋白质在高尔基体中酶解加工的方式各不相同，可归纳为以下几种类型：

①没有生物活性的蛋白原进入高尔基体后，将蛋白原N端或两端的序列切除形成成熟的多肽。这是一种比较简单的蛋白质加工形式。

如胰岛素、胰高血糖素及血清蛋白(如白蛋白等)

②有些蛋白质分子在糙面内质网合成时是含有多个相同氨基酸序列的前体，然后在高尔基体中被水解形成多个同种有活性的多肽，如神经肽。

③有些情况下，同一种蛋白质前体在不同的细胞中可能以不同的方式加工， 产生不同种类的多肽，这样大大增加了细胞信号分子的多样性。

5.2.1 内质网的结构与功能

5.2.2 高尔基体的形态结构与功能

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

与其他细胞器不同，发现溶酶体的最早证据不是来自形态观察，而是在用差速离心法分离细胞组分时获得的。

1.溶酶体的形态结构与类型

- **溶酶体（lysosome）**是单层膜围绕、内含多种酸性水解酶类的囊泡状细胞器，其主要功能是行使细胞内的消化作用。

- **异质性细胞器**

异质性细胞器是指不同溶酶体的形态大小，甚至其中所含水解酶的种类都可能有很大的不同。根据溶酶体处于完成其生理功能的不同阶段，大致可分为**初级溶酶体**、**次级溶酶体**和**残质体(或后溶酶体)**。

小鼠膀胱上皮细胞中的溶酶体

1.溶酶体的形态结构与类型

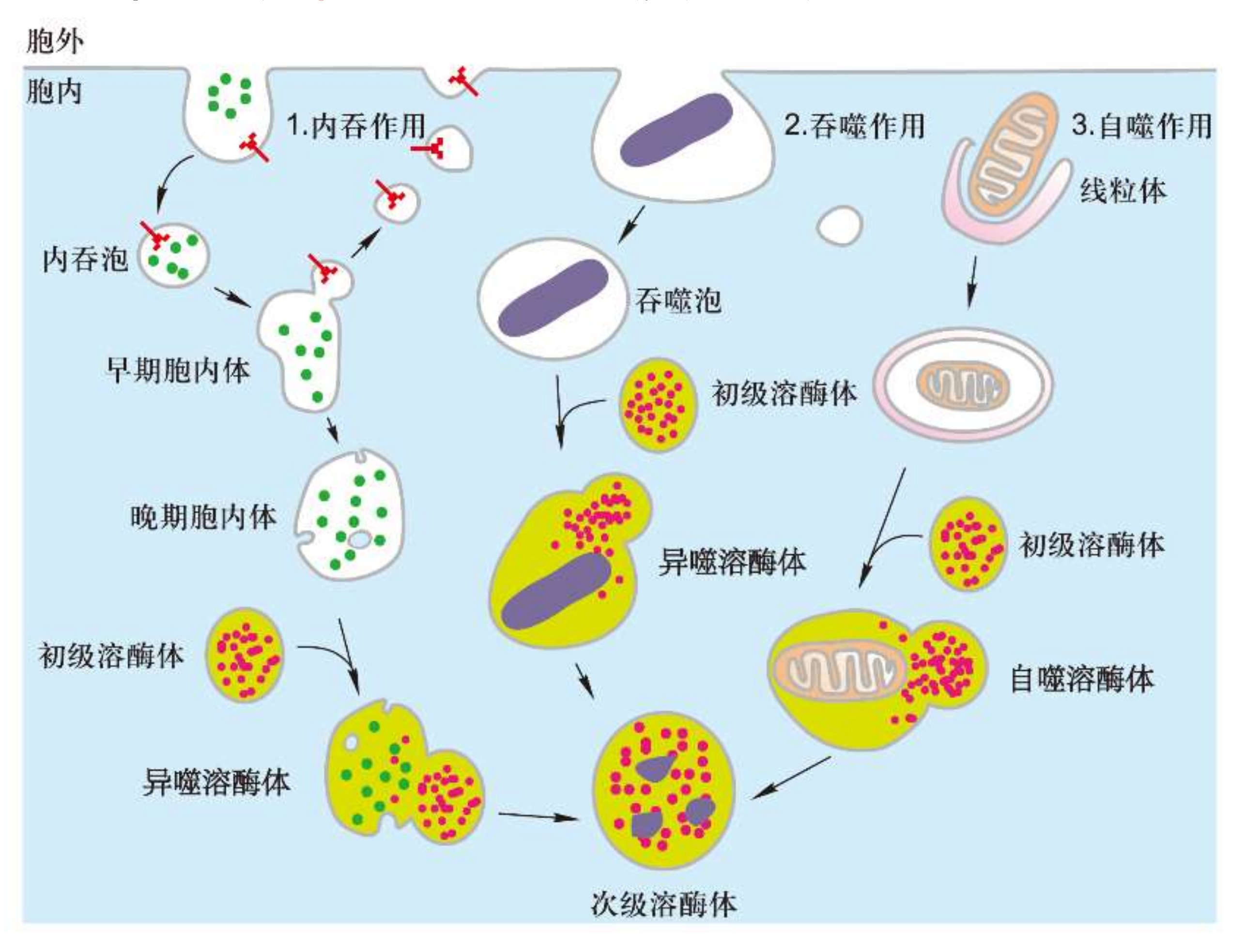
- 初级溶酶体呈球形，直径0.2 ~ 0.5 μm，内容物均一，不含有明显的颗粒物质，外面由一层脂蛋白膜围绕。溶酶体含有多种酸性水解酶类，如蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、酯酶、磷脂酶、磷酸酶和硫酸酶，酶的最适pH为5.0左右。
- 酸性磷酸酶是常用的标志酶
- 若将氢氧化氨或氯奎等可透过细胞膜的碱性物质加入细胞培养液中，致使溶酶体内pH 提高至7.0左右，则导致溶酶体酶失活。
- 溶酶体膜在成分上也与其他生物膜不同：
- ①嵌有质子泵，利用ATP水解释放的能量将H^+泵入溶酶体内，使溶酶体中的H^+浓度比细胞质中高100倍以上，以形成和维持酸性的内环境；
- ②具有多种载体蛋白用于水解产物向外转运；
- ③膜蛋白高度糖基化，可能有利于防止自身膜蛋白的降解，以保持其稳定。

1.溶酶体的形态结构与类型

- 次级溶酶体是初级溶酶体与细胞内的自噬泡或异噬泡(胞饮泡或吞噬泡)融合形成的进行消化作用的复合体，分别称之为自噬溶酶体和异噬溶酶体。
- 电镜观察显示次级溶酶体内部结构复杂多样，含有多种生物大分子、颗粒、膜片甚至某些细胞器，因此次级溶酶体形态不规则，大者直径可达几个微米。
- 次级溶酶体内经历消化后，小分子物质可通过膜上载体蛋白转运到细胞质基质中，供细胞代谢利用，未被消化的物质残存在溶酶体内形成残质体或称后溶酶体。残质体可通过类似胞吐的方式将内容物排出细胞。

2.溶酶体的功能

有三种途径，每种途径都将导致不同来源的物质在细胞内被消化 。



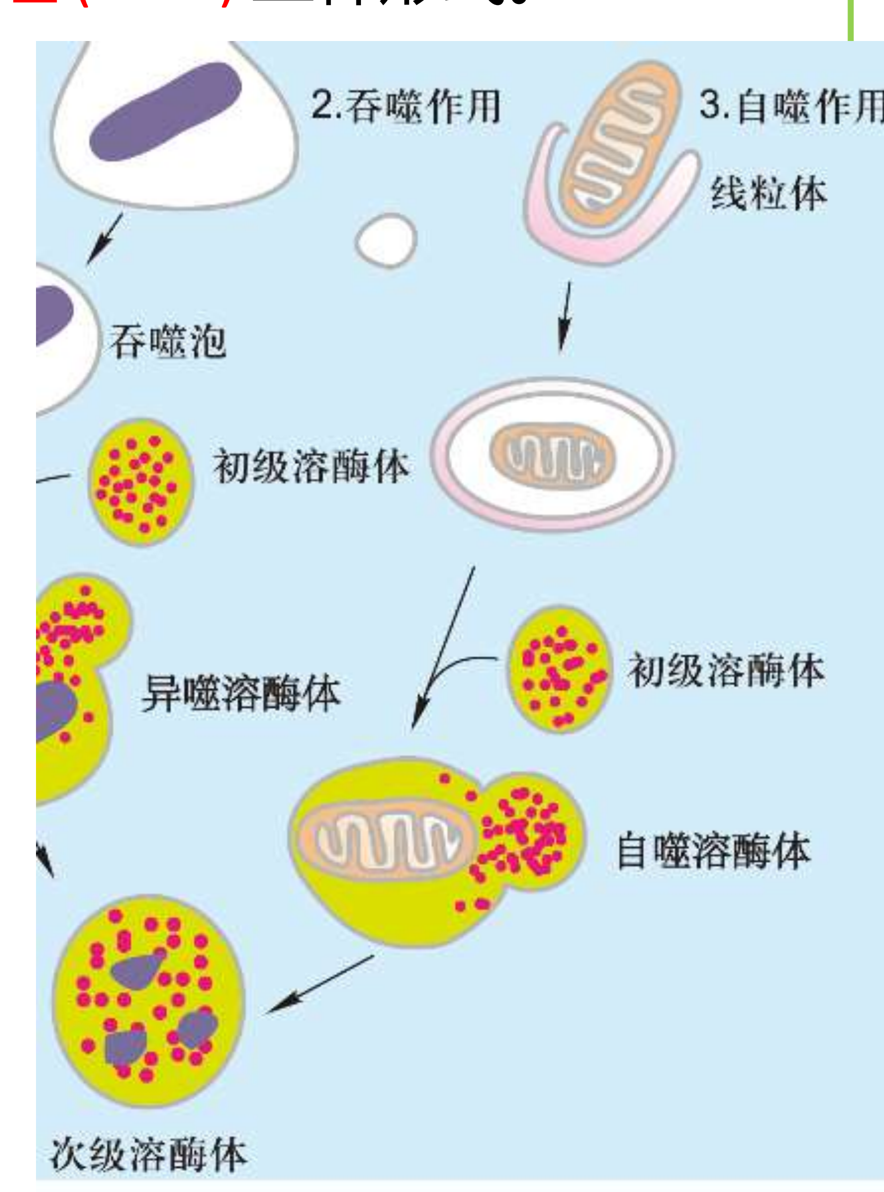
1、内吞作用，消化由胞吞作用进入细胞的内容物，一般是细胞所需物质，如单细胞生物胞吞一些微生物；
2、吞噬作用，防御功能，破损细胞或病原体等，通过异噬泡形成进入细胞与初级溶酶体结合被消化；
3、自噬作用，细胞内破损细胞器和错误折叠蛋白质等，形成自噬泡与初级溶酶体结合被消化。

2.溶酶体的功能

- 细胞自噬主要有微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬 (CMA) 三种形式。

- 微自噬是指溶酶体或者液泡的膜直接内陷，将细胞质基质中的物质包裹进入溶酶体腔，并降解的过程。

- 巨自噬也称大自噬，即通常所说的自噬，是细胞在相关信号的刺激下，底物蛋白或细胞器被一种双层膜的结构包裹，形成直径 400 ~ 900nm 大小的自噬小泡，自噬小泡的外膜与溶酶体膜融合，释放所包裹的底物到溶酶体降解的过程。



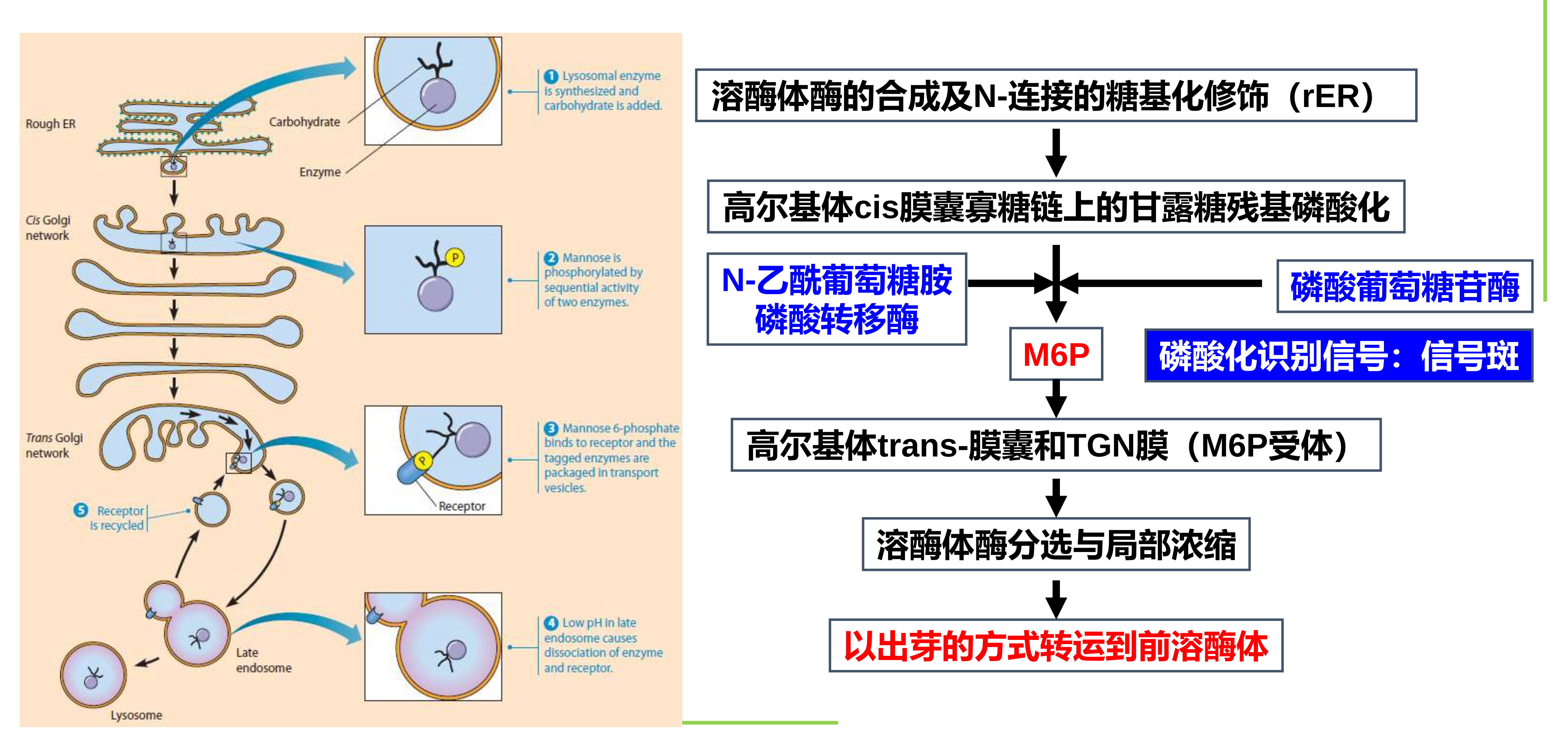
2.溶酶体的功能

- 细胞自噬主要有微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬 (CMA) 三种形式。
- 分子伴侣介导的自噬 (CMA) 是指溶酶体通过Hsp70 等分子伴侣识别并结合带有“KFERQ”氨基酸序列的底物蛋白进行降解的过程，CMA不仅在持续饥饿状态下为细胞提供能量，还在氧化性损伤保护、维持细胞内环境稳定等方面发挥作用。

大鼠肾细胞经血清和氨基酸饥饿2h后的电镜照片。示双层膜包裹的自噬小泡

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

3.溶酶体的发生



4.溶酶体与疾病

（1）溶酶体贮积症：遗传缺陷致使溶酶体缺乏某种水解酶，导致相应的底物不能被降解而积蓄在溶酶体内。

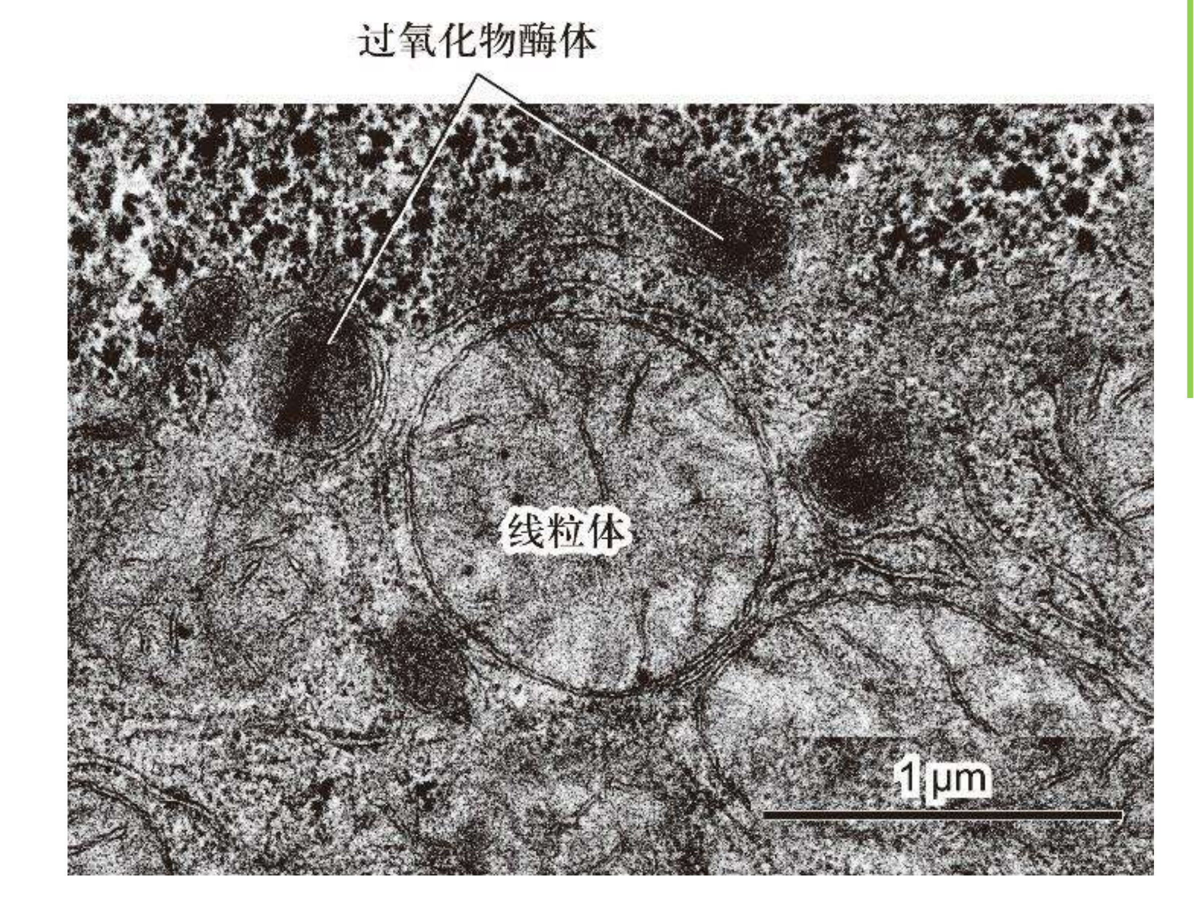
- **泰-萨克斯病**：因为己糖胺酶A的先天性缺失，从而不能有效降解神经节苷脂GM2，结果导致患儿智力迟钝、失明，一般在2~6岁死亡。
- **I 细胞病**：由于N-乙酰氨基葡糖磷酸转移酶，缺乏M6P信号缺失，致使水解酶的前体异常转运不能进入溶酶体而分泌进入血液，结果底物在溶酶体内积蓄形成很大的包涵体。

（2）溶酶体膜稳定性下降，水解酶外溢导致的相关疾病

- 如矽肺、类风湿性关节炎等

5.过氧化物酶体（peroxisome）

- 过氧化物酶体又称微体，是由单层膜围绕的，内含一种或几种氧化酶类的细胞器 。
- 由于过氧化物酶体在形态、大小及降解生物大分子等功能上与溶酶体类似，是一种异质性的细胞器，其确切的生理功能在发现后的相当一段时间内都不清楚，因此人们把它看作是某种特殊溶酶体。
- 直至20世纪70年 代才逐渐确认，过氧化物酶体是一种与溶酶体完全不同的细胞器。它普遍地存在于所有动物细胞和很多植物细胞中。早年以大鼠肝组织及种子植物的种子作为研究过氧化物酶体的实验材料。



鼠肝细胞超薄切片所显示的过氧化物酶体和其它细胞器如线粒体等

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

5.过氧化物酶体（peroxisome）

（1）过氧化物酶体与溶酶体的区别

- 过氧化物酶体和初级溶酶体的形态与大小类似，但过氧化物酶体中的**尿酸氧化酶等常形成晶格状结构**，可作为电镜下识别的主要特征
- 通过**密度梯度离心**可分离过氧化物酶体和溶酶体

特　征	溶酶体	过氧化物酶体
形态大小	多呈球形，直径 0.2~0.5 μm，无酶晶体	球形，哺乳动物细胞中直径多在 0.15~0.25 μm，内常有酶的晶体
酶种类	酸性水解酶	含有氧化酶类
pH	5 左右	7 左右
是否需 O_2	不需要	需要
功能	细胞内的消化作用	多种功能
发生	酶在糙面内质网合成，经高尔基体出芽形成	酶在细胞质基质中合成，经组装与分裂形成
识别的标志酶	酸性水解酶等	过氧化氢酶

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

5.过氧化物酶体（peroxisome）

（1）过氧化物酶体的功能

①**异质性细胞器**，不同生物的细胞中，甚至单细胞生物的不同个体中所含酶的种类及其行使的功能都有所不同。

尿酸氧化酶等常形成晶格状结构，可作为电子显微镜下识别的主要特征

②是真核细胞**中直接利用分子氧**的细胞器，常含有两种酶；

a.依赖于黄素（FAD）的氧化酶：将底物氧化降解，并产生H_2O_2

b.过氧化氢酶（标志性酶，占40%）：将H_2O_2分解，形成水和氧气

两种酶催化的反应相互偶联（可以形成一个简单的呼吸链，但不起能量转换的作用），使细胞免受H_2O_2毒害。

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

5.过氧化物酶体（peroxisome）

（1）过氧化物酶体的功能

- **动物细胞中：**

① 肝细胞或肾细胞中，它可氧化分解血液中的有毒成分，起到**解毒作用**，例如饮酒后几乎半数的酒精是在过氧化物酶体中被氧化成乙醛的。

② 分解脂肪酸等高能分子为细胞**直接提供热能**，而不必通过水解ATP 的途径获得能量。

- **植物细胞中：**

① 在绿色植物叶肉细胞中，催化CO_2 固定反应的副产物的氧化，即所谓光呼吸作用，将光合作用的副产物乙醇酸氧化为乙醛酸和过氧化氢

② 在萌发的种子中，进行脂肪酸β-氧化，产生乙酰辅酶A，经乙醛酸循环，由异柠檬酸裂解为乙醛酸和琥珀酸，加入三羧酸循环，因涉及乙醛酸循环，又称乙醛酸循环体

5.2.3 溶酶体的形态结构与功能

5.过氧化物酶体（peroxisome）

（1）过氧化物酶体的发生

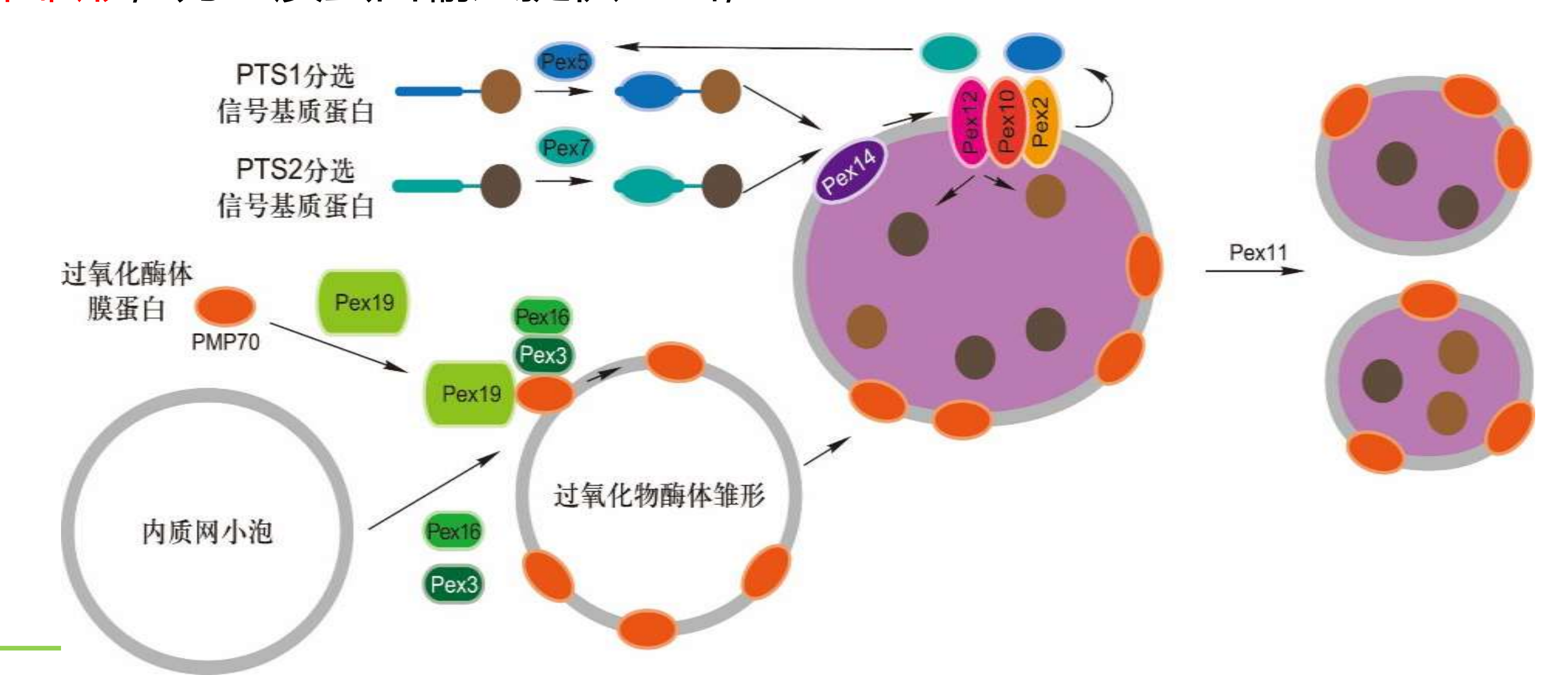
- 过氧化物酶体的发生过程既不同于线粒体或叶绿体，也有别于溶酶体。过氧化物酶体中不含DNA，组成过氧化物酶体的膜蛋白和可溶性基质蛋白均由细胞核基因编码，主要在细胞质基质中合成，然后分选转运到过氧化物酶体中。
- 现在已知，过氧化物酶体的发生有两种途径：

一是细胞内已有的成熟过氧化物酶体经分裂增殖而产生子代细胞器；

二是在细胞内从头开始组装。

过氧化物酶体重新发生包括3个阶段的装配过程：

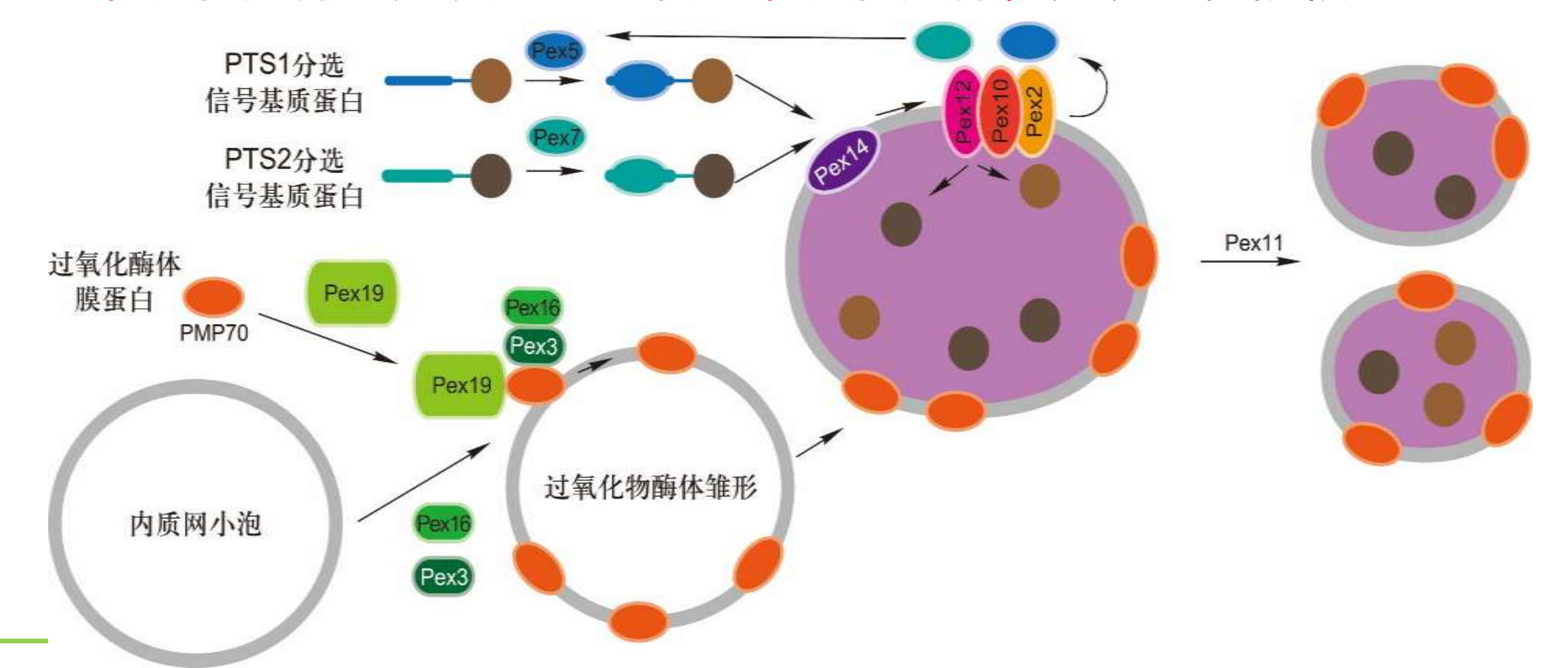
① 过氧化物酶体的装配起始于内质网，即由内质网出芽衍生出前体膜泡，然后过氧化物酶体的膜蛋白掺入，形成过氧化物酶体雏形，其中Pex19 蛋白作为过氧化物酶体膜蛋白靶向序列的胞质受体而发挥作用，另两种蛋白质 Pex3 和 Pex16 辅助过氧化物酶体膜蛋白正确插入新形成的前体膜泡，待所有过氧化物酶体膜蛋白都插入后，形成过氧化物酶体雏形，为基质蛋白输入提供基础；



① 过氧化物酶体的装配起始于内质网，待所有过氧化物酶体膜蛋白都插入后，形成过氧化物酶体雏形。

② 具有 PTS1 和PTS2 分选信号的基质蛋白，它们分别以Pex5 和Pex7 为胞质受体，各自靶向序列与相应受体结合再 与膜受体（Pex14） 结合， 在膜蛋白复合物（Pex10、Pex12 和Pex2）的介导下完成基质蛋白输入产生成熟的 过氧化物酶体；

③ 成熟的过氧化物酶体经分裂产生子 代过氧化物酶体，分裂过程依赖于Pex11 蛋白



第五章　细胞质基质与内膜系统……74

第一节　细胞质基质及其功能……75

一、细胞质基质的涵义……75

二、细胞质基质的功能……76

第二节　细胞内膜系统及其功能……78

一、内质网的结构与功能……78

二、高尔基体的形态结构与功能……86

三、溶酶体的结构与功能……92

